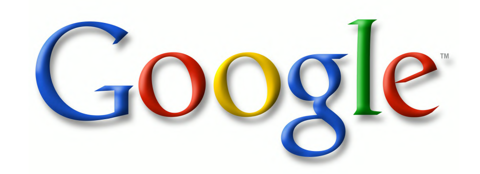
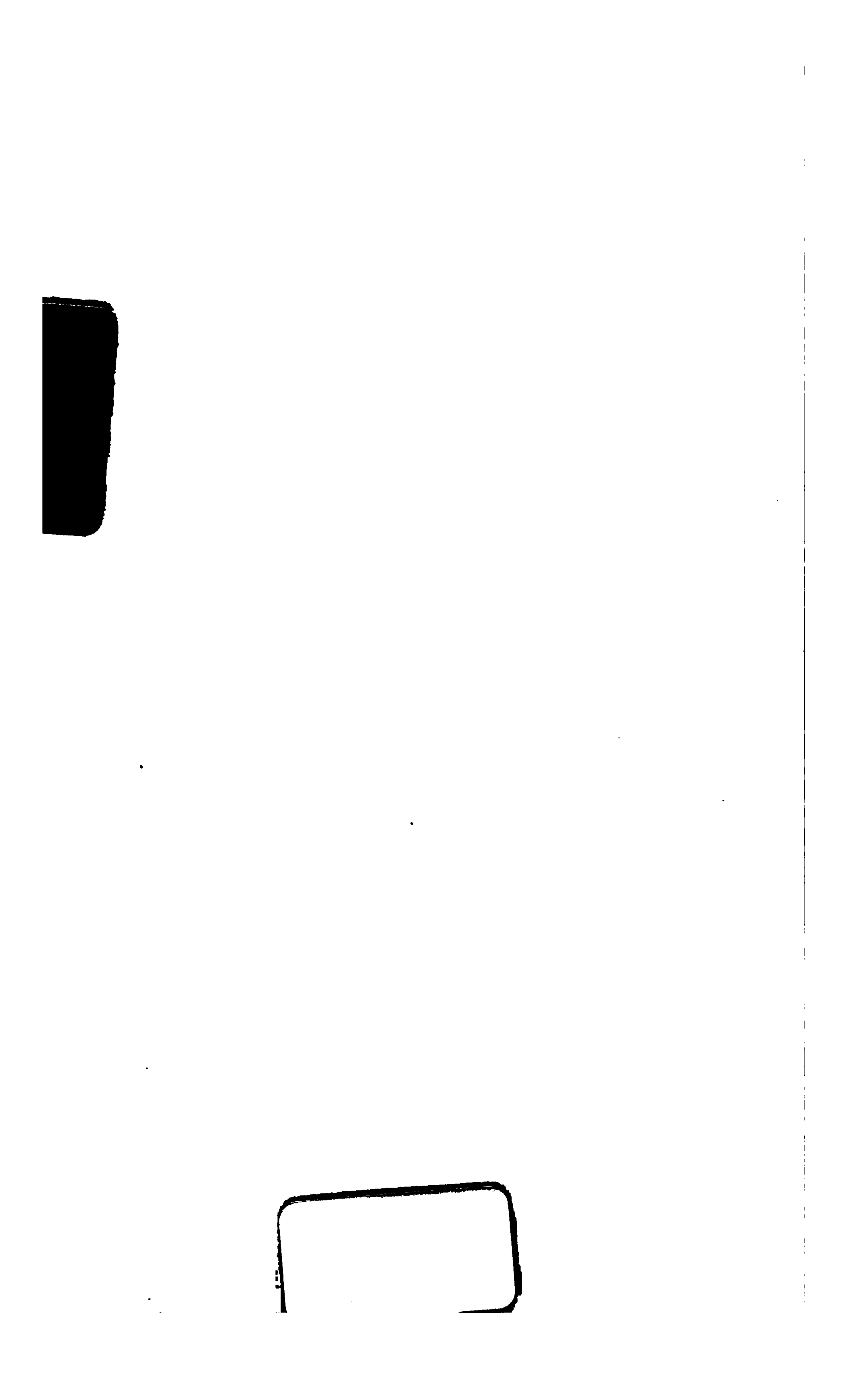






Virchows Archiv

für

pathologische Anatomie und Physiologie

und für

klinische Medizin.

Herausgegeben

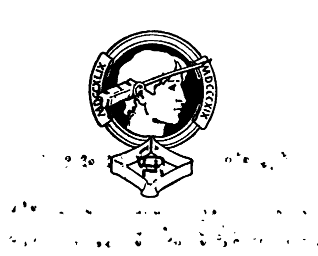
von

Johannes Orth.

Band 187.

Folge XVIII. Band VII.

Mit 14 Tafeln, 8 Textfiguren und 1 Tabelle.



Berlin

Druck und Verlag von Georg Reimer

1907.

Inhalt des 187. Bandes.

Erstes Heft (3. Januar).

Zweites Heft (2. Februar).

Drittes Heft (6. März).

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Band 187. (Achtzehnte Folge Bd. VII.) Heft 1.

I.

Über die Entwicklung und Resorption experimentell erzeugter Amyloidsubstanz in den Speicheldrüsen von Kaninchen.

Von

Dr. Wera Dantchakow,

Prosektor in Ekaterinoslaw.

(Hierzu Tafel I.)

1. Die Entstehung der amyloiden Degeneration.

Von allen Fragen des großen Kapitels der Degenerationen ist noch keine der Gegenstand so zahlreicher Untersuchungen gewesen, wie die der Amyloidentartung, — der Herkunft, der Bedeutung und des Schicksals des Amyloids. Trotz der großen Menge der diesbezüglichen Untersuchungen müssen wir aber gestehen, daß in dieser Frage sehr vieles noch nicht endgültig entschieden ist.

Ich unternahm diese Arbeit in der Absicht, die Frage der amyloiden Degeneration sowohl in bezug auf die Entstehung der fraglichen Substanz, als auch in bezug auf deren Resorption zu untersuchen. Ich verfüge nämlich über Beobachtungen an 45 Kaninchen, die in den verschiedensten Stadien der amyloiden Degeneration getötet worden oder gestorben sind. In dem vorliegenden Artikel möchte ich über meine Untersuchungen betreffs der Entwicklung der amyloiden Degeneration in der Submaxillaris des Kaninchens, betreffs der degenerativen Prozesse, denen die drüsigen Elemente dieses Organs

anheimfallen, sowie betreffs der Resorption des amyloiden Stoffes berichten.

Das Studium der amyloiden Degeneration dieser Drüse hat mir gezeigt, daß sie eins der geeignetsten Objekte zur Erörterung der Frage über die Resorption der amyloiden Substanz ist. Den Hauptvorteil finde ich darin, daß im Vergleich zu anderen Organen diese Drüse, soweit ich feststellen konnte. immer zu sehr früher Zeit, wenn nicht zu allererst erkrankt: sie enthält schon reichlich amyloide Substanz zu einer Zeit. wo in anderen zum Leben notwendigen Organen noch nichts von amyloider Degeneration, sondern nur trübe Schwellung in verschiedenen Stadien und fettige Degeneration in den parenchymatösen Elementen zu finden ist. In den Speicheldrüsen hingegen gibt sich die amyloide Degeneration ungemein früh kund; sie erreicht hier oft ihr Maximum, während das Tier angesichts der erst sehr geringen Veränderungen in den wichtigen Organen noch nicht schwach und angegriffen erscheint.

Um amyloide Degeneration hervorzurufen, benützte ich die Methode Kravkoffs; ich machte nämlich den Kaninchen subcutane Einspritzungen lebender Bouillonkultur von Staphylococcus aureus.

Ich will mich nicht weiter mit der Beschreibung der Einspritzungen aufhalten. da ich hier dem üblichen Verfahren folgte. Die Dosen der einzuspritzenden Kultur steigerte ich regelmäßig aber schnell, so daß ich bis auf 20—25 ccm einer dreitägigen Kultur auf einmal kam.

Um frisches Material zu erhalten, ließ ich die Kaninchen selten von selbst sterben, sondern zog vor, sie zu töten; auch schnitt ich mitunter den Kaninchen einzelne Stückchen der Speicheldrüse, meist der Submaxillaris, aus; diese Operation vollzog ich öfters an ein und demselben Kaninchen. Jedoch brachte dieses operative Trauma ein neues Moment in die Entwicklung der amyloiden Substanz: Dr. Stephanowitsch schreibt ihm unter anderem eine große Bedeutung für die Resorption derselben zu. Dieser Eingriff mußte unbedingt ausgeschlossen werden, darum habe ich bei einer ganzen Reihe Kaninchen dieselbe Operation vollzogen, indem ich Stückchen

Drüse bei verschiedenen Tieren nur einmal nach verschieden langer Dauer der Experimente ausschnitt.

Das noch warme Material wurde in Alkohol und in den Flüssigkeiten von Zenker, von Podvissotsky und Altmann fixiert; auch habe ich öfters das unfixierte und ungefärbte Material in einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung beobachtet.

Außer Gentiana-violett und Jodreaktion habe ich noch die verschiedensten Färbemethoden angewandt; so habe ich das Eisenhämatoxylin mit succesiver van Giesonscher Nachfärbung, das Saffranin, das polychrome Methylenblau und das Methylenazureosin gebraucht; auch habe ich mit Erfolg Gebrauch von der Altmannschen Färbung für die fuchsinophilen Granulationen gemacht.

Bevor ich zur Beschreibung der experimentellen amyloiden Degeneration übergehe, muß ich noch einige Worte über die Struktur der normalen Submaxillaris des Kaninchens sagen. Wie bekannt, gehört diese Drüse beim Kaninchen zu den rein serösen Drüsen.

Mit der Beschreibung der Struktur der Drüsentubuli will ich mich nicht aufhalten, da deren Bau demjenigen einer jeden serösen Drüse völlig gleicht; ich werde nur das interstitielle Gewebe etwas ausführlicher beschreiben, welches in dieser Drüse ganz besonders reich an Zellelementen ist. Im August 1905 hatte ich auf dem ersten internationalen Anatomenkongreß Gelegenheit, über die in dem interstitiellen Gewebe der Submaxillaris des Kaninchens in großer Anzahl vorhandenen Plasmazellen zu referieren und dieselben zugleich zu demonstrieren.

Die Plasmazellen in den Speicheldrüsen sind schon von Krause beim Igel und von Maximoff in der Retrolingualis des Hundes aufgefunden worden; ich wage nur nicht, mich ebenso bestimmt wie der letztere in bezug auf ihre Entstehung aus Lymphocyten in der Submaxillaris des Kaninchens auszusprechen. Obgleich Maximoff die Schwierigkeit anerkennt, in diesem Falle alle Übergangsformen zwischen den emigrierenden Lymphocyten und den völlig ausgebildeten Plasmazellen aufzusuchen, findet er doch zugleich alle Stadien der allmählichen Hypertrophie des Protoplasmas mit den sich zugleich

vermehrenden Granulationen. Unter anderem begründet er seine Anschauung auch auf pathologische Fälle, wo es leichter ist, diese Stadien der allmählichen Verwandlung der Lymphocyten in Plasmazellen zu unterscheiden. Es ist aber zunächst klar, daß man derartige unter abnormen Verhältnissen vor sich gehende Prozesse nicht als typisch für physiologische Verhältnisse hinstellen darf; weiterhin bringen mich meine persönlichen Beobachtungen an Plasmazellen in der Submaxillaris des Kaninchens zum Schluß, daß diese Elemente hier ein konstanter physiologischer mit bestimmten Funktionen versehener Bestandteil dieser Drüse sind.

Da ich mich mit der Frage über die Herkunft der Plasmazellen in der Submaxillaris des Kaninchens und über die Indentität derselben mit den in den entzündlichen Herden bei pathologischen Prozessen vorkommenden Plasmazellen genauer befassen wollte, habe ich mehrere Drüsen neugeborener Kaninchen untersucht und diese Zellen regelmäßig in allen von mir untersuchten Fällen vorgefunden. Kein einziges Mal gelang es mir, in der normalen Submaxillaris des Kaninchens eine Emigration der Lymphocyten und ihre allmähliche Umwandlung in Plasmazellen zu verfolgen. Diese Stabilität und Unveränderlichkeit spricht meiner Meinung nach für das einmalige Ausdifferenzieren dieser Zellen noch in der frühesten Entwicklungsperiode des Organismus und gegen ihre kontinuierliche allmähliche Umwandlung während der normalen Tätigkeit des Organes.

Mit Bezug auf das Verhältnis der Plasmazellen in der Submaxillaris des Kaninchens zu den epithelialen Elementen habe ich in meinen Präparaten genau dasselbe gefunden, was schon von anderen Autoren beschrieben worden ist; das enge Anliegen an die Drüsenzellen bringt einen unwillkürlich auf den Gedanken, daß die Plasmazellen in physiologischem Zusammenhang mit den letzteren stehen; in der Tat wird dieser Gedanke auch durch gleichartige Farbenreaktionen bestätigt; diese Tatsachen nebst einigen anderen haben mich zu folgenden Schlüssen über die Rolle der Plasmazellen geführt; sie vermitteln den serösen epithelialen Zellen Nahrungsstoffe oder andere in ihnen ausgearbeitete Substanzen. — Ich beschränke mich auf diese kurzen

Bemerkungen über die Struktur der normalen Submaxillaris des Kaninchens, die mir notwendig schienen; über die Existenz der Plasmazellen und ihre Bedeutung glaubte ich mich etwas ausführlicher verbreiten zu müssen, da wir späterhin sehen werden, daß sie eine bedeutsame Rolle bei der amyloiden Degeneration des Organs spielen.

Ungeachtet der ganz allmählichen Entwicklung der bei der amyloiden Degeneration sich abspielenden Prozesse werde ich diese nach der Zeit ihrer Entstehung in drei Phasen einteilen müssen, um meine Beschreibung verständlicher und klarer zu machen.

Die erste Phase beginnt unmittelbar nach der ersten Einspritzung; der Schwerpunkt der degenerativen Prozesse liegt bei den parenchymatösen Epithelzellen der Drüsen; zwar dauern diese degenerativen Prozesse auch später fort, jedoch sind sie in der ersten Zeit fast ausschließlich in den letzteren festzustellen.

Die zweite Phase beginnt mit dem Auftreten der amyloiden Substanz; es ist natürlich schwer, die Zeit der ersten Ablagerung zu bestimmen; diese hängt aller Wahrscheinlichkeit nach größtenteils von der Individualität des Tieres ab; bei absolut gleichen Verhältnissen der Experimente begann der amyloide Stoff in einigen seltenen Fällen schon in der zweiten Woche sich abzulagern, in anderen Fällen verzögerte sich dieser Vorgang bis zur 6.—7. Woche.

Als zweites Unterscheidungsmerkmal dieser Periode kann man die starken degenerativen Veränderungen an den Plasmazellen, die mit dem Untergang dieser Zellen enden, ansehen. Die degenerativen Veränderungen an den Epithelzellen, welche eine bemerkenswerte Anstrengung vikarierender Hypertrophie in einigen Teilen der Drüse begleitet, werden während dieser ganzen Phase beobachtet.

Die dritte Phase umfaßt diejenigen Veränderungen in der Speicheldrüse, die sich uns nach dem Untergang der Plasmazellen offenbaren; sie konzentrieren sich ebenso, wie in der ersten Phase, auf die sekretorischen Tubuli. Zu dieser Zeit erreicht die Ablagerung der amyloiden Substanz bald ihre Höhe.

Es ist ebenso schwer die Zeit, zu der die Plasmazellen untergehen, zu bestimmen, als den Anfang der Ablagerung des Amyloids zu präzisieren. In einigen Fällen sieht man diese Veränderungen sehr rasch und deutlich aufkommen, und zwar schon nach den ersten Einspritzungen; auf diese Weise spielen sie sich fast gleichzeitig mit den degenerativen Prozessen an den Epithelzellen ab; in anderen Fällen lassen sich die ersten Merkmale der Degeneration in den Plasmazellen erst nach einer reichlichen Ablagerung der amyloiden Substanz beobachten. So weit ich feststellen konnte, trat ein schneller Untergang der Plasmazellen immer bei denjenigen Kaninchen ein, die die ersten Einspritzungen besonders schlecht vertrugen; im Gegensatz dazu bewahrten die Kaninchen, welche während der ersten Zeit der Einspritzungen keine besonders starke Reaktion zeigten, sehr lange normale Plasmazellen in ihrer Submaxillaris.

I. Stadium der amyloiden Degeneration in der Submaxillaris.

Die pathologischen Prozesse, die sich in diesem Stadium abspielen, treten sofort nach der ersten Einspritzung auf; zu dieser Zeit äußern sie sich am intensivsten und lassen sich leichter beobachten als nach wiederholten Einspritzungen, weil in späterer Zeit der Organismus des Tieres etwas an die eingeführte Bakterienkultur gewöhnt und die reaktiven Prozesse an Intensität abnehmen.

In diesem Stadium spielen sich, wie gesagt, die degenerativen Prozesse vorwiegend an den Epithelzellen ab. Schon dem unbewaffneten Auge zeigt die normale Submaxillaris des Kaninchens eine etwas mehr ausgesprochene rosa Farbe, als die Parotis desselben Tieres; nach den ersten Einspritzungen bekommt die Submaxillaris eine intensivere rosa Farbe, die der Färbung der benachbarten Muskeln gleicht; ihre Kapsel spannt sich und sie rundet sich ab, wie eine Haselnuß.

Bei mikroskopischer Untersuchung läßt sich die veränderte Färbung der Drüse, die schon dem unbewaffneten Auge auffällt, aus den stark erweiterten, mit Blut angefüllten Gefäßen leicht erklären; die Kapillaren, die in der normalen Drüse meist

kollabiert erscheinen, sind hier mit Blut prall gefüllt und treten bei verschiedenen Färbungen deutlich hervor.

Der Zustand, in dem wir die epithelialen Zellen vorfinden, deutet auf eine erhöhte Funktion derselben, obwohl das Tier in der ersten Zeit nach den Einspritzungen das Fressen verweigert.

Obgleich die Kapillaren sehr stark erweitert sind und man hier folglich die Epithelzellen zusammengedrückt zu sehen erwarten müßte, findet man letztere eher vergrößert. Ungewöhnlich deutlich treten die Sekretgranula in den ungefärbten Präparaten hervor, jedoch nur im mittleren Teile der Zelle; dem Lumen zu sind sie selten zu sehen, und diese Zone hat in den ungefärbten Präparaten meist ein gleichförmiges Aussehen. Beim Ausdrücken der Granula aus dem Zellprotoplasma stellen sie sich größer dar als in der Norm; dabei zerfließen die größten leicht, verlieren ihre kugelige Form und nehmen eine höchst unregelmäßige Gestalt an.

In den gefärbten Präparaten treten die Sekretgranula in den epithelialen Zellen am deutlichsten beim Gebrauch des Eisenhämatoxylins nach der Zenkerschen Fixation hervor.

Schon während der normalen Funktion der Submaxillaris fällt eine gewisse Ungleichmäßigkeit des Funktionszustandes der Zellen in verschiedenen Läppchen und sogar deren Teilen auf; außer den Drüsentubuli, welche mit Sekretgranula gefüllt sind (Fig. 1, Taf. I), findet man dann noch andere Tubuli, deren Zellen ihr Sekret schon fast gänzlich abgegeben haben.

In der ersten Zeit nach Beginn der Einspritzungen sind die Tubuli ersten Typs in überwiegenden Zahl; die sie bildenden Zellen (Fig. 2, Taf. I) sind etwas vergrößert und scheinen wie aufgeblasen, und das ohnehin schmale Lumen wird noch enger; obgleich die Sekretkapillaren auch deutlich hervortreten, so scheinen sie ganz besonders eng und oft unterbrochen; die so scharf hervortretenden Sekretgranula füllen fast die ganze Zelle aus und lassen nur eine schmale Zone an ihrer Basis frei; ihre Größe ist sehr verschieden; die kleineren sind, wie in der normalen serösen Zelle, um den Kern verteilt; jedoch nicht nur zum Lumen des Tubulus hin, sondern umringen den Kern von allen Seiten; die größeren, die zuweilen den Durchmesser eines halben Kernes erreichen, befinden sich in der

Mitte der Zelle zwischen Kern und Peripherie; näher zur letzteren hin werden sie wieder feiner; in den meisten Zellen stellen sie im optischen Durchschnitte regelmäßige schwarze Kreischen dar, die selbst beim langen Differenzieren die Farbe sehr schwer abgeben; nur die größeren werden etwas heller; zuweilen verlieren die größeren Granula allmählich die Empfänglichkeit für Farben, und dann bietet die Mitte der Zelle eine hellere Zone dar (Fig. 2a, Taf. I).

Eine etwas hellere Färbung ist dem Gerüste des Protoplasmas eigen; trotzdem aber tritt dasselbe ganz deutlich hervor, und zwar infolge der zwischen den Sekretgranula und dem Protoplasmagerüst befindlichen hyalinen Zone, welche die Sekretgranula umgibt. Der Kern liegt an der Basis der Zelle und hat selten eine regelmäßige runde Form. Die Kernmembran bietet eine deutlich zu unterscheidende Faltung, die sich durch mehrfache Zäckchen am Kerne kundgibt. Die Chromatinpartikelchen bilden feste, zusammengedrückte Klümpchen, die Kernchen treten in der Zahl von eins bis zwei deutlich hervor.

Unzweifelhaft vorhanden, wenn auch noch nicht völlig geklärt, ist die Einwirkung des Kernes auf die Sekretion. Viele Autoren haben Nucleolenkörper und Chromatingranula beschrieben, die aus dem Kern entstehen und sich im Protoplasma ablagern.

Neben den kaum unterscheidbaren roten Pünktchen (an Saffranin-Zenkerschen Präparaten) in unmittelbarem Zusammenhang mit der Kernmembran findet man rasch wachsende und ansehnliche Dimensionen erreichende rote Körper. Auf welche Weise sie sich in Sekret verwandeln, ist hier ebenso schwer zu entscheiden, wie an normalen Präparaten, jedoch fällt ihre große Zahl in allen Zellen, die mit Sekretgranula angefüllt sind, sofort ins Auge.

Die Fixationsflüssigkeit von Podvissotsky gibt uns die Möglichkeit, den intimen pathologischen Prozeß in den serösen Zellen kennen zu lernen; bei dieser Fixation sieht man öfters in der Zone, wo die großen Sekretgranula im Zentrum der Zelle sich verflüssigen, deutlich kleinste Fettröpfchen, die sich bald als ziemlich helle, bald als dunklere Fleckchen darbieten.

Während der ersten Zeit der Experimente bilden ähnliche Zellen die Hauptmasse der Tubuli, jedoch muß ich hinzufügen, daß neben diesen auch eine andere Art wahrzunehmen ist, die mit der ersten durch eine ganze Reihe Übergangsstadien verbunden ist. Dieselben stellen durch ihre Tätigkeit erschöpfte Zellen vor; sie scheinen etwas kleiner zu sein und sind unregelmäßig zwischen den Tubuli ersten Types verteilt, obgleich zuweilen beide Arten ein und denselben Tubulus begrenzen können. Die Sekretgranula sind in diesen Zellen spärlicher vorhanden und umschließen den Kern nicht mehr völlig, sondern befinden sich in einem dem Lumen der Tubuli anliegenden Teile der Zelle; sie haben eine regelmäßige Form, sind nicht groß, und selten sieht man sie fest aneinander gedrängt; infolgedessen tritt das Protoplasma deutlicher zutage. Im meist runden Kerne unterscheidet man die locker miteinander verbundenen Chromatinpartikelchen. In diesen Zellen sind die Nucleolenkörper viel spärlicher im Protoplasma abgelagert. Die Flüssigkeit von Podvissotsky läßt nur höchst selten kleine Fetttröpfchen unterscheiden.

Diese Zellen, die am Ende des ersten und am Anfange des zweiten Tages nur in unbedeutender Anzahl vorkommen, werden mit der Zeit zahlreicher. Unwillkürlich bekommt man den Eindruck, daß nach intensiver Tätigkeit der Zellen eine Phase der Erschöpfung eintritt.

Derart sind die Folgen des einmaligen Einspritzens einer kleinen Bakterienkulturdosis.. Bei Wiederholung der Einspritzungen wiederholen sich auch die oben erwähnten Erscheinungen, wenn auch mit geringerer Intensität. Es ist äußerst schwer, die Frage zu beantworten, ob die epithelialen serösen Zellen bei wiederholten Einspritzungen ihre normale Funktion wieder übernehmen können, da ja dann auf ihre Funktion störend wirkende neue Momente, das Auftreten amyloider Substanz und die Degeneration der Plasmazellen hinzugetreten sind.

Bevor ich aber zur Beschreibung des zweiten Stadiums übergehe, möchte ich noch die Frage beantworten, wie die ersten Einspritzungen auf die Plasmazellen wirken.

Die ersten Einspritzungen bringen auch im Verhalten der Plasmazellen Störungen hervor. Ihre Zahl verändert sich augen-

scheinlich nicht, ihre Beziehungen zu den Drüsenzellen bleiben dieselben, jedoch nimmt ihre Größe bedeutend ab und sie färben sich viel intensiver als in einer normalen Drüse. Die helle homogene Zone im Zentrum der Zelle, die so charakteristisch für eine Plasmazelle ist (Fig. 1, Taf. I), sieht man hier oft sich verengern (Fig. 2), wie wenn sich das Protoplasma zusammenzöge, in einigen Zellen fehlt sie ganz. Das Protoplasma selbst zeigt selten den normalen lockeren Charakter in dem der Epithelzelle anliegenden Teile; es färbt sich in allen Teilen dunkel und verliert sein grobkörniges Aussehen. Der Leib der Zelle geht aus einer polygonalen Form in eine längliche über, wobei sie mit ihrem größeren Durchmesser der Epithelzelle anliegt. Der Kern erscheint abgeplattet, exzentrisch angelegt, ist sehr dunkel und hat oft eine unregelmäßige Form. Wie sind diese Veränderungen an den Plasmazellen zu deuten?

Wenn wir sie mit denjenigen, welche sich infolge längeren Fastens beim Kaninchen entwickeln, vergleichen, so finden wir eine große Ähnlichkeit; sowohl hier wie auch dort haben die Dimensionen der Plasmazellen abgenommen; diese sind pyknotisch geworden; sie bewahren zwar ihre räumlichen Beziehungen zu den Epithelzellen, platten sich aber ab, und das Protoplasma verliert seinen grobgranulären Charakter. Solche Plasmazellen werden wir auch in einer normal funktionierenden Drüse gewahr; nur bieten sie die oben beschriebenen Veränderungen lange nicht in derselben Intensität; in diesem Falle bedeutet dieser Zustand nur eine Phase der normalen Tätigkeit, einen Zustand von Ermüdung und Entkräftung nach anhaltender Arbeit. Wie mir scheint, paßt dieselbe Erklärung sowohl für die Folgezustände des Hungerns, als auch für die erste Zeit nach den Einspritzungen; im letzteren Falle waren wir doch Zeugen einer intensiven, ich möchte sagen stürmischen Tätigkeit der Epithelzellen. Da sie bei dieser Tätigkeit offenbar Material von seiten der Plasmazellen erhalten, erschöpfen sich letztere, wobei diese Erschöpfung rascher fortschreitet als ihre Erholung; daher finden wir die Plasmazellen in demselben Zustande vor, wie nach langem Hungern des Tieres.

Ich schließe hiermit meine Beschreibung der pathologischen Prozesse in der Submaxillaris des Kaninchens während des

ersten Stadiums der experimentell erzeugten amyloiden Degeneration, da außerdem keine pathologischen Veränderungen, weder in den Ausführungsgängen noch in den Korbzellen oder anderen Elementen vorzufinden sind.

II. Stadium der amyloiden Degeneration in der Submaxillaris.

Wie schon angedeutet, beginnt dieses Stadium mit den ersten Zeichen der Ablagerung der amyloiden Substanz.

Ich wiederhole nochmals, daß alle pathologischen Prozesse, die ich nur zur Erleichterung der Beschreibung voneinander trenne, in Wirklichkeit eng miteinander verbunden sind, und daß man den Moment, der eine Phase von der andern trennt, gar nicht bestimmen kann.

Zu dieser Zeit findet man an der Submaxillaris makroskopisch nicht mehr die intensive rosa Farbe, die sie im ersten Stadium charakterisiert.

Mikroskopisch finden wir ein neues, für dieses Stadium höchst charakteristisches Moment, nämlich — die Ablagerung der amyloiden Substanz; aber schon vor ihrem ersten Erscheinen entdecken wir beim Durchmustern der Präparate einige höchst interessante Phänomene an den Wänden der Gefäße. Ihr Lumen scheint durch rote Blutkörperchen weniger als in dem ersten Stadium ausgefüllt zu sein; doch treten sie viel deutlicher hervor als unter normalen Umständen; man hat den Eindruck, als wenn die Intima der Kapillaren spröder geworden wäre und auf künstliche Weise, wie in einem Falle von Arteriosklerose bei Kalkablagerung, ihr Lumen offen gehalten werde. Sehr interessant sind die Veränderungen in den Endothelien der Kapillaren. Zur Zeit, wo als charakteristisches Zeichen für alle Zellelemente Atrophie und Ermattung erscheint, tritt das Endothelium aller Kapillaren, sowohl in ihren Quer- als in den Längsschnitten, ganz besonders scharf hervor. Die Kerne dieser Zellen, die für gewöhnlich im Querschnitte abgeplattet und in Längsschnitten fadenförmig geschnürt erscheinen, runden sich jetzt in einem gewissen Grade ab und prominieren stark in das Lumen der Gefäße. Die Chromatinelemente dieser Kerne, die im normalen Zustande fast staubartig sind, werden

etwas gröber. Das Protoplasma der Endothelien tritt sehr deutlich hervor. Es ist mir nicht gelungen, in der Submaxillaris genauere und bestimmtere Veränderungen zu verfolgen, jedoch sprechen die eben beschriebenen Beobachtungen für eine erhöhte Tätigkeit von seiten der Endothelzellen.

Unmittelbar um die Endothelzellen der Kapillaren beginnt die erste Ablagerung der amyloiden Substanz, welche in einigen seltenen Fällen schon am Ende der zweiten Woche, also nach der dritten Einspritzung, zu bemerken ist. In den frühesten Stadien der Ablagerung kann man ihre Spuren nur durch Gentianaviolettfärbung nach Alkoholfixation erkennen; sie läßt sich als dünne, seichte, rosafarbige Linie, die sich fast unmittelbar an die Kapillarendothelien anschmiegt, erkennen; mit der Zeit bekommt sie ziemlich scharfe Konturen, die immer präziser zur Seite der Epithelzellen und undeutlich zum Gefäße hin sind. Zu dieser Zeit färbt sich die amyloide Substanz mit van Gieson-scher Färbung noch fast gar nicht und zeigt sich nur als höchst zarter grüner Strich bei der Färbung mit Lichtgrün nach Zenker. Die amyloide Substanz lagert sich den ganzen Kapillaren entlang und bildet auf diese Weise eine zweite Gefäßwand, die mit der Zeit überaus deutlich die Verteilung dieser Gefäße in der Drüse veranschaulicht. Die Kapillaren verlieren ihre Elastizität immer mehr, so daß ihr Lumen weit offen bleibt, obgleich zellige Blutelemente in ihnen nur spärlich vorhanden sein können.

Die Vermehrung der amyloiden Substanz wirkt wenigstens in diesem Stadium auf das Endothelium der Gefäße nicht ein. Die Endothelzellen treten bei allen Färbungen ausgezeichnet hervor und man sieht sie noch mehr in das Lumen der Gefäße prominieren; die Vermehrung der amyloiden Substanz auf der Außenseite der Gefäße scheint die Endothelzellen etwas abzuplatten, dafür entwickeln sie sich desto ungezwungener ins Lumen hinein.

Die Kapillaren, welche normalerweise fast immer in collabiertem Zustande erscheinen und nur an ihren Endothelien erkannt werden, bieten am Ende des zweiten Stadiums ein ganz anderes Bild. Die verdickten, unelastischen amyloiden Kapillarscheiden, deren Durchmesser öfters denjenigen des Lumens übertrifft, nehmen bei der Färbung mit Saffranin-

Lichtgrün eine grellgrüne Farbe an (Fig. 5, Taf. I). Wenn man ähnliche Präparate mit einer normalen Submaxillaris vergleicht, fällt unwillkürlich die große Anzahl der Kapillaren auf; diese durchschneiden das Gewebe in allen möglichen Richtungen; die durch die Verzweigung gebildeten Maschen umschlingen jeden Sekrettubulus so, daß jede Epithelzelle oder die zwischen ihr und der Kapillarwand liegende Plasmazelle mit den Kapillaren in innigste Berührung kommt. Auf solchen Präparaten sind die Kapillaren bedeutend besser zu sehen als an injicierten Organen, da man ihre Anwesenheit hier nicht nur an ihrem Lumen, sondern auch an ihrer bedeutend verdickten Wand erkennt.

Wie reagiert nun das Parenchym der Speicheldrüse auf die zunehmende Ablagerung des Amyloids? Wie wir schon wissen, besteht diese Drüse aus zweierlei Elementen: den Epitheltubuli und den Plasmazellen. Die Plasmazellen sind es, die am unmittelbarsten von der Ablagerung der amyloiden Substanz betroffen werden. Die Wirkung dieser Ablagerung ist so schädigend und geht so schnell vor sich, daß das Studium der Degeneration der Plasmazellen durchaus nicht leicht ist. Schon am Ende der ersten Periode haben wir die Plasmazellen erschöpft gefunden, genau so wie nach langem Fasten des Tieres. Dieser Zustand verstärkt sich noch in der zweiten Periode; die kleinen pyknotischen, eckigen Zellen sind augenscheinlich nicht mehr imstande zu funktionieren. Die Ablagerung der amyloiden Substanz wirkt offenbar höchst ungünstig auf dieselben, und zwar auf zweierlei Art: erstens durch mechanischen Druck auf die Plasmazellen, infolgedessen diese sich abplatten und in die Länge ziehen; zweitens durch Umgestaltung und Verdickung der Kapillarwand, deren normale Struktur zur Ernährung der Gewebe nötig ist, während nunmehr die zur normalen Tätigkeit notwendigen Lebensprozesse der Zellen radikal alteriert sein sollen.

Der Prozeß der allmählichen Degeneration und Zerstörung der Plasmazellen tritt nirgends so anschaulich hervor, wie in den nach Altmann fixierten und gefärbten Präparaten (Fig. 7, Taf. I). Obwohl die Färbungen auch nach anderen Methoden die allmähliche Atrophie dieser Elemente gut hervortreten lassen,

so erlaubt uns doch die Färbung der Altmannschen Granulationen die feineren Veränderungen im Zellenprotoplasma zu sehen.

In normalem Zustande sind die fuchsinophilen Granula der Plasmazellen ziemlich regelmäßig über das ganze Protoplasma zerstreut (Fig. 6, Taf. I) und nur um den Kern sammeln sie sich dichter an; ihre Größe ist eine mittlere, sie haben eine ganz runde Form und sind alle einander gleich. Schon in der ersten Periode tritt eine Verdichtung der Granula hervor; diese Erscheinung ist aber offenbar auf ganz natürliche Weise zu erklären, da der Zellkörper zu dieser Zeit sich verkleinert und infolgedessen die fuchsinophilen Granula zusammenrücken.

Was die Plasmazellen im zweiten Stadium anbelangt (Fig. 7), so zeigen sie bei der Altmannschen Methode deutliche Degenerationssymptome; die zusammengedrückten Granula verändern sich sowohl in ihrem Volumen als auch in ihrer Verteilung, in ihrer Form und in ihrer Beziehung zum färbenden Stoffe.

Die Granula werden sichtlich gröber und verlieren ihre regelmäßige runde Form; manche erreichen eine bedeutende Größe, andere wieder werden kleiner, infolgedessen fallen die Größenunterschiede leicht auf; in denjenigen Zellen, welche besonders klein sind und bei der Färbung mit polychromem Methylenblau pyknotisch erscheinen, scheinen die fuchsinophilen Granula miteinander zu verschmelzen; infolgedessen färben sich mit Fuchsin einige Teile der Zellen mehr oder weniger diffus. Der Kern, der lange Zeit sich normal differenziert, fängt beim Fortschreiten der Degeneration auch an, eine Anomalie in seinem Verhalten zu dem färbenden Stoff zu zeigen. Indem er allmählich immer kleiner wird, beginnt er die rote Farbe intensiver festzuhalten, so daß in den letzten Stadien der Degeneration die ganze Zelle ein kleines rotes, indifferenziertes Klümpchen darstellt; der Kern sowie das Protoplasma färbt sich diffus und intensiv. Es ist mir in keinem Falle gelungen, irgendwelche Andeutungen einer Regeneration der Plasmazellen zu finden.

Die beschriebenen Phänomene der Degeneration lassen sich ziemlich gleichmäßig in allen Plasmazellen verfolgen und

hängen hauptsächlich von der Quantität des sich ablagernden amyloiden Stoffes ab. In einigen Fällen verteilte sich die amyloide Substanz ziemlich unregelmäßig in der Drüse (die Gründe sind mir unbekannt geblieben); das Amyloid lag dann an manchen Stellen in bedeutenden Massen an allen Kapillaren angehäuft, während es anderswo nur an den größeren Gefäßen in der Nähe der Ausführungsgänge auftrat; in solchen Fällen sah man an den Plasmazellen an verschiedenen Stellen der Drüse eine ganze Reihe Veränderungen auftreten, die die ersten Degenerationssymptome mit dem definitiven Schwund der Zellen verbinden. Wir haben also in den Plasmazellen Elemente, deren Funktion und Dasein auf unmittelbarste und engste Weise mit dem Zustande der sie umringenden und an sie angrenzenden Kapillaren zusammenhängt. Die Folgen des ersten Insults, der der ersten Einspritzung entspricht, können leicht vergehen, werden aber durch das Auftreten der amyloiden Substanz unterstützt und durch deren Ausbreitung verstärkt; endlich bringen die immer wiederholt vorgenommenen Einspritzungen und die rasche Infiltration der Spalträume mit Amyloid die Plasmazellen zum völligen Schwund.

Nicht so intensiv, jedoch nicht weniger charakteristisch sind die in den epithelialen serösen Zellen während der Entwicklung und der Vermehrung der amyloiden Substanz auftretenden Prozesse. Sowohl für die Plasmazellen als auch für die Epithelzellen ist das allmähliche Erlöschen aller Lebensfunktionen charakteristisch, obgleich sich diese Prozesse lange nicht so rasch abspielen, wie wir es an den Plasmazellen gesehen haben. Dabei finden wir in den Epithelzellen eine deutliche Tendenz zu vikariierender Hypertrophie, und zwar ganz besonders in den Teilen der Submaxillaris, wo die amyloide Substanz in kleinerer Quantität vorhanden ist.

Am Ende des ersten Stadiums haben wir schon unter den meistens sehr intensiv funktionierenden Epithelzellen einige angetroffen, deren Aussehen eher auf einen Zustand der Ruhe und Ermattung schließen ließ. Nach einer einmaligen Einspritzung erholen sich diese Zellen allmählich und kehren zu ihrer normalen Tätigkeit zurück. Die wiederholten Einspritzungen bringen ins Leben der Epithelzellen neue ungünstige Momente: das

Auftreten der amyloiden Substanz und den Schwund der Plasmazellen. Diese zwei Momente sind miteinander so eng verbunden, daß es fast unmöglich ist, die Wirkung eines jeden auf die Epithelzellen gesondert zu verfolgen; in der Tat wirkt die erste Ablagerung der amyloiden Substanz zu gleicher Zeit sowohl auf die Plasmazellen als auch auf die Epithelzellen schädlich; andererseits muß der rasche, mit der ersten Ablagerung des amyloiden Stoffes fast gleichzeitig auftretende Schwund der Plasmazellen auch ungünstig auf die Epithelzellen wirken; auf diese Weise sind die endgültigen Veränderungen an den Epithelzellen verknüpft mit beiden zugleich wirkenden schädigenden Ursachen, die schwer zu zerlegen sind und deren Wirkung sich gegenseitig verstärkt.

Infolge der schon erwähnten unregelmäßigen Ausbreitung der amyloiden Substanz zeigen die Epithelzellen der Submaxillaris in der zweiten Periode nicht gleichmäßige Veränderungen zur selben Zeit. So findet man an Stellen, wo die amyloide Substanz eben erst an den größten Gefäßen aufgetreten ist, nur schwer bemerkbare Veränderungen. Letztere werden gut sichtbar nur dort, wo die amyloide Substanz schon an den Kapillaren erscheint; sie drückt die Plasmazellen zusammen, ruft deren Atrophie und Degeneration hervor, wirkt aber auch unbedingt komprimierend auf die Epithelzellen, deren Größe infolgedessen in der zweiten Periode etwas abnimmt. Außer der allmählichen Größenverminderung werden wir einer immer weiterschreitenden Verarmung an Sekretmaterial gewahr; auch Nucleolenkörper finden wir in solchen Zellen nur selten; die noch vorhandenen Sekretgranula sind unregelmäßig, verlieren oft die Fähigkeit sich zu färben und offenbaren sich als Vacuolen.

Ähnliche Veränderungen spielen sich in den Teilen der Submaxillaris ab, wo die amyloide Substanz sich schon reichlich abgelagert hat. Ganz anders benehmen sich die Epithelzellen dort, wo sie sich erst spurweise zeigt. Hier fallen uns die großen Dimensionen und der helle Ton der Epithelzellen ins Gesicht (Fig. 3, Taf. I). Bei schwacher Vergrößerung lassen sich ähnliche Stellen als helle Fleckchen in umgebendem Gewebe erkennen; bei derselben Vergrößerung sieht man in einem

Gesichtsfelde eine verschiedene Anzahl von morphologischen Elementen; dabei bekommt man den Eindruck, daß man dasselbe Präparat bei verschiedener Vergrößerung untersucht.

Die größer gewordenen Zellen scheinen für die Funktion derjenigen Elemente entschädigen zu sollen, die ihre Funktionsfähigkeit schon mehr oder weniger verloren haben; sie unterscheiden sich jedoch sehr von normalen serösen Drüsenzellen (Fig. 3). Der Zellkörper besteht aus mehreren großen hellen Vacuolen, die voneinander durch ein feines, kaum bemerkbares Protoplasmagerüst getrennt sind; keine von den gebrauchten Fixationen und Färbungen erlaubt in denselben Sekretgranula und Nucleolenkörper zu unterscheiden; das Sekretionsprodukt dieser Zellen liegt offenbar in den Vacuolen; aber man findet es hier nicht mehr als morphologisch nachzuweisendes Element, sondern als flüssige Substanz, die in Präparaten als Vacuolen imponiert. Folglich, wenn ihren Dimensionen und der bedeutenden Quantität der sie ausfüllenden Sekretion nach diese Zellen selbst einige Andeutungen von Hypertrophie zeigen, so nähert sich die Tätigkeit dieser Zellen den normalen Vorgängen nur sehr unvollständig.

Die Frage, wie sich die Epithelzellen zu der allmählichen Vermehrung der amyloiden Substanz verhalten, gehört eigentlich in die dritte Phase, zu deren Beschreibung ich jetzt übergehe.

III. Stadium der amyloiden Degeneration in der Submaxillaris.

Die pathologischen Prozesse an den Epithelzellen nehmen in diesem Stadium ihren Fortgang. Nach dem Schwund der Plasmazellen finden wir fast nirgends in den Epithelzellen Sekret in Form von Granula; die Vacuolen selbst werden allmählich kleiner und verlieren ihren Inhalt, ohne sich von neuem anzufüllen. Das lebende Protoplasma tritt jetzt deutlicher zutage, obwohl die Zellen eine starke Volumverkleinerung aufweisen, da die Sekretgranula und selbst die mit flüssigem Inhalte angefüllten Vacuolen allmählich verschwinden. Der Druck seitens der unaufhörlich sich ablagernden amyloiden Substanz, dem die Epithelzellen ausgesetzt sind, übt auf die letzteren eine schädigende Wirkung aus; einerseits werden sie

durch denselben abgeplattet, andererseits zusammengerückt, so daß bald die letzten Spuren der Sekretkapillaren schwinden. Das Lumen der Sekrettubuli, welches schon im normalen Zustande nicht groß erscheint, ist jetzt kaum zu sehen. Sehr hübsche Bilder bekommt man zu dieser Zeit bei Saffranin-Lichtgrünfärbung. Die kleinen, weit voneinander gerückten Sekrettubuli sind von Amyloid wie von einem undurchdringlichen Panzer umschlossen; die in grellem Grün gefärbten Kapillaren durchschneiden das Gewebe nach allen Richtungen; die kleinen Epithelzellen, aus denen die Sekrettubuli bestehen. haben das Aussehen der Sekretzellen gänzlich verloren, ihr Protoplasma erscheint in allen Teilen der Zelle fein und regelmäßig gekörnt, der runde Kern liegt fast immer im Zentrum der Zelle. Solche Zellen (Fig. 4, Taf. I) scheinen ihre Individualität als Sekretzellen verloren zu haben und haben einen einfacheren undifferenzierten Habitus angenommen. Mit keiner der zahlreichen von mir gebrauchten Färbungen konnte ich die Anwesenheit von Sekretgranula beweisen. Die von Altmann als graugelbe Körner bezeichneten Bestandteile der Zelle, die so deutlich in der ersten, aber auch in der zweiten Periode zu sehen waren, sind jetzt vollends verschwunden. Ein ganz anderes Verhalten zeigen die kleinen fuchsinophilen Körner — die Altmannschen Granulationen; man kann nicht genau feststellen, ob sie an Zahl zu- oder abnehmen, doch scheinen sie jetzt, da das Volumen der Zellen infolge des Verschwindens der Sekretgranula sichtlich abgenommen hat, zahlreicher zu sein; Altmann ist der Ansicht, daß in einer normalen Drüse die fuchsinophilen Granula, stets an Größe und Zahl zunehmend, schließlich in die graugelben Sekretgranula übergehen. In unserem Falle sind die Sekretgranula offenbar durch die vorhergehende starke Tätigkeit verbraucht worden, die fuchsinophilen Granula aber haben ihre Eigenschaft, sich weiter in Sekret umzuwandeln, verloren.

Zu weiteren Veränderungen scheinen die Epithelzellen nicht fähig zu sein. Das allmähliche aber unaufhörliche Zunehmen der amyloiden Substanz übt keine weitere Wirkung auf diese Zellen; so fand ich in der Submaxillaris in vielen Fällen, wo die amyloide Degeneration schon in allen Organen

stark ausgebildet war, dasselbe Bild. Es scheint, als ob die Zellen, die während der Entwicklung des Organes durch Arbeitsleistung und Anpassung differenzieren, doch die Fähigkeit beibehalten, ihren ursprünglichen Charakter wieder anzunehmen.

Noch einige Worte über die Ablagerung der amyloiden Substanz; wie Fig. 5, Taf. I zeigt, lagert sie sich in Form einer dichten Schicht um alle Kapillaren herum und verdickt ihre Wände in dem Maße, daß ihr Durchmesser oft dasjenige des Lumens übertrifft. Wie wir im zweiten Stadium schon gesehen haben, lagert sich die amyloide Substanz vom Anfang an in Form einer wellenartigen feinen Linie; auch bleibt diese wellenförmige Beschaffenheit in den folgenden Stadien bestehen. Dies ist recht deutlich auf Fig. 5 zu sehen, die die amyloide Substanz überall deutlich geschichtet zeigt; doch sind dabei diese Schichten nicht scharf voneinander getrennt, im Gegenteil, man sieht die einen äußerst zart und ganz allmählich in die anderen übergehen. Die Kapillaren haben auch in diesem Stadium ihre Zellen nicht verloren; ihre Kerne treten sehr deutlich an den mit Zenker fixierten und mit Saffranin-Lichtgrün gefärbten Präparaten hervor.

Es geht nicht an, aus Beobachtungen an einem einzelnen Organ irgendwelche Schlüsse über die amyloide Degeneration im allgemeinen zu ziehen, dennoch werde ich versuchen, auch mein Material in den Grenzen seiner Ausnutzbarkeit zu verwerten.

Viele Autoren sind, wie es scheint, geneigt, eine große Rolle in der Entstehung den Parenchymzellen der verschiedenen Organe zuzuschreiben. Wenn wir uns aber erinnern, daß die ersten Amyloidspuren an den großen Gefäßen auftreten, in verhältnismäßig großer Entfernung von den Epithelzellen, so wird uns die hervorragende Rolle der Parenchymzellen wenigstens zweifelhaft erscheinen; die Verbreitung der amyloiden Substanz den Kapillaren entlang und ihre Ablagerung in der unmittelbaren Nähe der Endothelzellen sind für uns ein wichtiger Hinweis auf eine mehr oder weniger aktive Rolle der Endothelzellen in dieser Hinsicht.

Die volle Unmöglichkeit, amyloide Substanz während ihrer Ablagerung in den Zellen nachzuweisen, gibt mir Recht, auf

ihre extracelluläre Entstehung zu schließen. Das Amyloid ist also kein Sekretprodukt der Zelle, sondern ein Produkt einer komplizierten chemischen Reaktion zwischen Stoffwechselprodukten verschiedener Zellen, die in den Zwischenräumen der letzteren stattfindet.

2. Die Resorption der amyloiden Substanz in der Submaxillaris des Kaninchens.

Die Submaxillaris des Kaninchens stellt für das Studium der Amyloidresorption, wie gesagt, ein sehr geeignetes Objekt dar. Erstens gehört dieses Organ nicht zu den lebenswichtigen, zweitens erleichtert seine oberflächliche Lage jeden operativen Eingriff außerordentlich und drittens gehört die Submaxillaris zu den paarigen Organen.

Die Resorption des Amyloids kann von zwei Gesichtspunkten aus untersucht werden.

Man kann sich die Frage stellen: welche Veränderungen erfährt ein Stück amyloid entarteten Gewebes, wenn man es wie einen Fremdkörper einem Tiere an irgend einer Körperstelle implantiert? Diese Frage wurde schon von vielen Forschern bearbeitet (Litten, Grigoriew, Lubimow, Sirtzow, Pawlowsky, Stephanowitsch) und ich nehme als festgestellt an, daß amyloid infiltriertes Gewebe, in Celloidinröhrchen gefüllt und ins Unterhautzellgewebe eines gesunden Tieres transplantiert, von jungem Granulationsgewebe durchdrungen und zum Schwinden gebracht wird.

Solche Experimente entscheiden die Frage aber nicht, ob die amyloide Substanz sich in einem amyloid infiltrierten Organe selbst resorbieren kann. In bezug auf diese letzte Frage gibt es in der Literatur nur einzelne Beobachtungen (Rählmann und Stephanowitsch); die beiden Autoren kommen zu einheitlichen positiven Schlüssen.

Rählmann beschreibt einen Fall, wo die amyloide Substanz sich in einem Tumor der Konjunktiva des Menschen an beiden Augen nach teilweisem Entfernen des degenerierten Gewebes völlig resorbierte, wobei die amyloide Substanz eine hyaline Umwandlung erlitt; diese Resorption wurde vom Autor

in engen Zusammenhang mit den durch den operativen Eingriff wachgerufenen aseptisch entzündlichen Prozessen gebracht.

Um die Frage zu entscheiden, ob die aseptischen Entzündungsprozesse in der Tat für die Resorption der amyloiden Substanz von Belang sind, hat Stephanowitsch eine ganze Reihe Experimente angestellt. Er rief in der amyloid infiltrierten Leber der Hühner Entzündungsprozesse hervor, indem er oberflächliche Kauterisationen und Incisionen vornahm. In der unmittelbaren Nachbarschaft des jungen Granulationsgewebes, das die Operationsdefekte erfüllte, fand er eine allmähliche Resorption der amyloiden Substanz, die intensiv von den Fibroblasten und den Riesenzellen aufgenommen wurde. Eine Verringerung des Amyloids wurde aber nicht nur in der nächsten Nähe der Entzündungsherde beobachtet, sondern im ganzen Organ; auch war diese Verminderung mit deutlicher Abblassung der Farbenreaktion der noch vorhandenen amyloiden Substanz verknüpft. Die aus den beschriebenen Experimenten gezogenen Schlüsse sind aber nicht unanfechtbar. Stephanowitsch gründet seine Anschauung auf Fälle, in denen er nur mit gewisser Wahrscheinlichkeit die amyloide Degeneration vermuten konnte, da er sich von der Anwesenheit des Amyloids durch eine Probeexcision nicht vergewissern konnte. Er vergißt dabei, daß er selber und andere Autoren öfters den Umstand hervorhoben, daß die mehr oder weniger stark verbreitete Amyloidinfiltration nicht konstant unter denselben Verhältnissen auftritt und von der Individualität der Tiere abhängt. Ich habe viele Male Gelegenheit gehabt, mich davon zu überzeugen, daß amyloide Substanz in manchen Fällen schon nach 100 ccm injicierter Kultur in großen Mengen auftritt, in anderen aber nach 200 ccm nur eben zu bemerken war.

Es ist eben der Vorzug der Submaxillaris, daß sie zu den paarigen Organen gehört. Nachdem ich mich überzeugt hatte, daß die amyloide Substanz immer zu gleicher Zeit und annähernd in gleicher Weise und Quantität in beiden Drüsen erscheint, konnte ich mich durch eine Probeexcision an einer Drüse vom Vorhandensein der Amyloidinfiltration vergewissern, an der anderen aber hatte ich die Möglichkeit zu verfolgen, inwiefern das Einstellen der Injektionen allein auf die Resorption der amyloiden Substanz einwirkt.

Da ich im Verlauf meiner Untersuchungen die Tatsache feststellen konnte, daß man in einigen Organen, die besonders günstige Bedingungen für Oxydationsprozesse darbieten, so gut wie niemals amyloide Substanz nachweisen konnte, so versuchte ich auch die Submaxillaris in einen Zustand erhöhter Hyperämie und Aktivität zu versetzen, um nachzuforschen, ob nicht dieser ein günstiges Moment auch für die Resorption darstelle; ich versuchte solche Hyperämie hervorzurufen, indem ich aseptische und septische Entzündungsprozesse im Nachbargewebe provozierte. Aber die aseptischen Prozesse im Nachbargewebe beeinflußten die Submaxillaris so unmerklich, die septischen im Gegenteil gingen so leicht auf die Drüse über, daß ich diese Experimente einstellen mußte.

Ich kam jedoch auf folgende Weise zu dem vorgesteckten Ziele: ich schnitt einigen Kaninchen die ganze Submaxillaris auf einer Seite heraus; dabei ergab die Untersuchung der Drüse der anderen Seite, daß sich letztere stets in einem Zustande erhöhter Aktivität und Hyperämie befand. Dann wandte ich dieselbe Methode an Kaninchen mit amyloider Degeneration an.

Ich stellte meine Experimente hauptsächlich an Kaninchen an; wie bekannt, bekommen diese an den Injektionsstellen Abscesse, die bald von dickem teigigen, bald von einem mehr dünnflüssigen Eiter erfüllt werden. Im letzten Falle werden die Abscesse besonders groß und deren Höhlen enthalten nicht selten bis 500 ccm Eiter; der Eiter gibt gewöhnlich sehr schön ausgeprägte typische Staphylokokkenkulturen.

Meine ersten Experimente gaben mir alle ein negatives Resultat.

Die Kaninchen, welchen 200—250 ccm eingespritzt wurde, ließen in ihrer Submaxillaris sechs Monate nach Einstellung der Einspritzungen im Vergleich mit dem sechs Monate vorher excidierten Stücke die amyloide Substanz in voller Unversehrtheit nachweisen. Bei Kaninchen, denen weniger eingespritzt wurde — 100—150 — habe ich zwei bis drei Monate nach der letzten Einspritzung sogar eine deutliche Anhäufung dieser Substanz gefunden, und erst sechs bis acht Monate nach der letzten Einspritzung, im Falle einer

allmählichen Resorption und Ausheilung der Abscesse, begann auch die amyloide Substanz ihre intensive Reaktion auf Anilinfarben nachzulassen und an Quantität zu verlieren.

Auch ließ mich letzterer Umstand vermuten, daß der negative Ausfall meiner Experimente von der Anwesenheit der Abscesse abhing, die durch Einstellung der Einspritzungen nicht beseitigt wurden. Stephanowitsch hat mit Hühnern gearbeitet, und bei diesen veranlassen die Einspritzungen keine Eiterungsherde; auch beseitigt im letzten Falle die Einstellung der Einspritzungen die Ursachen der amyloiden Infiltration.

Daraufhin stellte ich eine neue Reihe Experimente an, bei denen ich die Einstellung der Einspritzungen mit einer gründlichen Reinigung der Eiterungsherde verknüpfte; ich schnitt sie auf, durchspülte sie mit Desinfektionsflüssigkeit; die kleineren schälte ich aus, dann vernähte ich die Wunde oder ließ sie offen granulieren; in allen Fällen heilten sie ganz vorzüglich. Jetzt, schien mir, mußte doch die eigentliche Ursache der Anhäufung der amyloiden Substanz beseitigt sein. Ich irrte mich nicht; schon zwei Monate nach einer solchen Reinigung gaben mir die excidierten Stückchen ein völlig positives Resultat in Hinsicht auf die Resorption des amyloiden Stoffes.

Ich teile mein Material in bezug auf die Amyloidresorption in vier Abschnitte.

Im ersten werde ich die Ergebnisse darlegen, die ich mit der alleinigen Einstellung der Einspritzungen bekam. Dabei betone ich, daß ich in allen demnächst zu beschreibenden Fällen an das Aufhören mit den Einspritzungen eine gründliche Reinigung der Absceßherde knüpfte.

Im zweiten Abschnitte werde ich vier Fälle beschreiben, in welchen ich zur Zeit des Aufhörens mit den Einspritzungen den Kaninchen die Submaxillaris auf einer Seite ausschnitt und damit die übrig gebliebene in einen Zustand verstärkter Aktivität und Hyperämie versetzte.

Im dritten Abschnitte werde ich mich mit der Frage befassen, inwiefern Traumen — Excision von Stückchen Drüse, Kauterisation und Acupunktur — auf die Beschleunigung der Amyloidresorption von Einfluß sind.

Endlich werde ich im vierten Abschnitte drei Fälle beschreiben, in denen ich im benachbarten Gewebe eine septische Entzündung hervorrief, die dabei nur in gewissem Maße auf die Submaxillaris überging und wobei letztere die Stätte einer kleinzelligen Infiltration wurde.

I. Einfluß des Einstellens der Injektionen auf die Amyloidresorption.

Um die Bedeutung der Einstellung der Einspritzungen zu ergründen, excidierte ich gewöhnlich zu gleicher Zeit ein Stückchen Drüsengewebe an der Submaxillaris von der einen Seite und untersuchte die Drüse der anderen Seite an verschiedenen Kaninchen in verschiedenen Zeitintervallen nach der Einstellung der Injektionen: 14—30 Tage, 2, 4 und 6 Monate.

In keinem einzigen Falle genügte ein vierzehntägiger Zeitraum, um bemerkbare Spuren von Amyloidresorption zurückzulassen; auch die 30 tägige Frist gab nur ungewisse Resultate. Erst zwei Monate nach Einstellung der Injektionen bekam ich sichtbare Zeichen von Amyloidresorption. Auch bei so langer Dauer der Unterbrechung der Einspritzungen waren die Ergebnisse verschieden, je nach der Verbreitung, welche die amyloide Infiltration zu dieser Zeit im Organ angenommen hatte.

Bei der Beschreibung der Entwicklung der amyloiden Infiltration teilte ich die dabei zu beobachtenden Prozesse, der Zeit ihrer intensivsten Entwicklung nach, in drei Stadien ein: in dem ersten traten die degenerativen Prozesse der parenchymatösen Elemente in den Vordergund; im zweiten trat die amyloide Substanz zutage; im dritten häufte sich das Amyloid in großen Mengen auf.

Auch die Einstellung der Injektionen hatte verschiedene Wirkungen je nach dem Stadium, in welchem ich die Einspritzungen unterbrach.

Im zweiten Stadium, wo das Amyloid nur eben an den Kapillaren zum Vorschein kam, war eine zweimonatliche Dauer genügend, um die zarten mit Anilinfarben rosa gefärbten Amyloidschichten zum Schwinden zu bringen.

Im dritten Stadium aber, wo die Amyloidschichten besonders mächtig wurden, äußerte sich sogar nach sechsmonatlicher

Unterbrechung der Einspritzungen die Amyloidresorption nur sehr unvollständig; zwar schwächte sich die Reaktion der amyloiden Substanz auf Anilinfarben in gewissem Grade ab, doch verminderten sich die Amyloidschichten nur wenig. Auch bot die genaueste Untersuchung der Präparate solcher Drüsen im Vergleich zu den im Moment der Einstellung der Injektion excidierten Stückchen in dieser Hinsicht keine bemerkenswerte Unterschiede. Selbstverständlich gab es zahlreiche Fälle, die diese beiden Extreme miteinander durch eine ganze Reihe Übergangsstufen verknüpften.

In welcher Weise fand die Amyloidresorption statt?

Das Amyloid wurde am frühesten an den feinsten Kapillarscheiden resorbiert, die unmittelbar den epithelialen Sekrettubuli anlagen. Auch in der Leber der Hühner beobachtete Stephanowitsch dieses frühe Schwinden der amyloiden Substanz an den Kapillarscheiden in nächster Nähe der Leberzellen, dagegen behielt der amyloide Stoff in den Wänden der größeren Gefäße seine Verwandtschaft zu den Anilinfarben verhältnismäßig länger; von diesem Umstand ausgehend will Stephanowitsch den Leberzellen in der Resorption der amyloiden Substanz eine hervorragende Rolle zuschreiben, da diese den Amyloidschichten so innig anliegen. Ich kann dieser Ansicht aber nicht zustimmen.

Wenn wir uns einerseits erinnern, daß sich die amyloide Substanz ursprünglich den größeren Gefäßen entlang ablagert, daß andererseits die amyloide Substanz während ihrer Ablagerung verschiedene Stadien der chemischen Umwandlung erleidet (was sich durch ihr verschiedenes Verhalten zu unseren Reagentien: Anilinfarben, Jod, Jod-Schwefelsäure kundgibt), so wird uns die raschere Amyloidresorption an den Kapillarwänden ganz natürlich erscheinen; in der Tat wird das Amyloid, da es am frühesten an den großen Gefäßen erscheint, in denselben schon bis zur Jod-Schwefelsäure-Reaktion reif, während es zu gleicher Zeit an den Kapillarwänden nur die Reaktion mit Anilinfarben gibt; bei seiner Resorption erleidet das Amyloid augenscheinlich regressive Metamorphosen; deshalb muß auch natürlich das unlängst abgelagerte Amyloid leichter als das reifere resorbiert werden.

und vom Gewebe verbraucht wurde. Wie im ersten und zweiten Abschnitte, verhielten sich die Zellen bei diesem Prozeß passiv.

Ganz eigentümliche Erscheinungen charakterisierten das Gewebe in der unmittelbaren Nähe des Trauma. Ich werde mich nicht lange mit der Beschreibung der Entzündungs- und Regenerationsprozesse befassen, die so ausführlich von Prof. Maximow beschrieben wurden und die in meinem Falle von den beschriebenen nur insofern abwichen, als es die Verschiedenheit des Gewebes, in dem sie verliefen, bedingte.

Die in den Zwischenräumen der Drüsentubuli sich abspielenden Prozesse wurden nicht unbedeutend von dem Grade der amyloiden Infiltration der Drüse beeinflußt, da diese Zwischenräume sich in verschiedenen Stadien anders darstellten.

In einer Drüse, die im zweiten Stadium der amyloiden Infiltration sich befindet, wo also die amyloide Substanz nur in sehr kleinen Mengen an den Kapillarwänden erscheint, wird das Gewebe in der Nähe der Verletzungen schon nach den ersten fünf bis sieben Stunden ödematös, in der unmittelbaren Nähe des traumatisierten Gewebes wird man kleine Blutungen gewahr, die durch die Verletzung der Gefäße zustande kommen. Die dünnen Amyloidstreifen werden da, wo sie ununterbrochen in feinen scharfen Linien erschienen, zerbröckelt und manchmal weit voneinander geschoben. Die stark erweiterten Kapillaren sind strotzend mit Blut gefüllt; selten, aber doch von Zeit zu Zeit, kommen deutliche Emigrationsbilder polymorphkerniger Leukocyten sowie Lymphocyten zu Gesicht; diese haben sich schon in die Drüsenzwischenräume vorgeschoben.

Unwillkürlich fällt die große Zahl von Lymphocyten auf zu einer Zeit, wo nirgends im Nachbargewebe karyokinetische Figuren nachzuweisen sind; dieser letzte Umstand nebst den Emigrationsbildern scheint mir der beste Beweis dafür zu sein. daß diese zahlreichen runden Zellen hämatogenen Ursprungs sind.

Die Epithelzellen scheinen etwas vergrößert und hydropisch, einige von ihnen sind durch die beigebrachte Verletzung zugrunde gegangen.

Die oben beschriebenen Erscheinungen beziehen sich auf eine Drüse, die man im zweiten Stadium der amyloiden Infiltration traumatisiert hatte. In dem Falle aber, wo das Amy-

loid sich in größeren Mengen angehäuft hat, treten einige Verschiedenheiten im Verlaufe der Prozesse auf. Hier ist keine Emigration wahrzunehmen. Die stark erweiterten Kapillaren, deren Wände aber offenbar ihrer Elastizität verlustig gegangen waren, werden leicht durch den Blutdruck zerrissen und gewähren unbedeutenden aber zahlreichen Blutergüssen Durchlaß. Die Drüsenzwischenräume sind infolgedessen nicht allein von polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten, sondern auch von roten Blutkörperchen erfüllt. Die in den unberührten Teilen der Drüse nirgends unterbrochenen Amyloidschichten werden hier zerstückt und zerbröckelt. Die zahlreichen Blutergüsse sind auch für die Epithelzellen schädlich. Die Sekrettubuli werden weit voneinander geschoben, auch die sie zusammensetzenden Zellen verlieren die gegenseitige Verbindung, und nicht selten findet man sie zwischen den das Extravasat bildenden Zellen vereinzelt liegen.

Am 3. und 4. Tage nach der Operation haben wir interessante Erscheinungen zu beobachten. Die polymorphkernigen Leukocyten und die Lymphocyten verhalten sich verschiedenartig. Die Leukocyten, die schon während der ersten Stunden eine gewisse Tendenz zur Phagocytose offenbarten, haben jetzt an Dimension zugenommen; sie haben sich vergrößert auf Kosten nekrotischer Zelltrümmer; dabei zeigt ihr Protoplasma eigentümliche gleichartige, mit Eisenhämatoxylin sich dunkel färbende Klümpchen; diese Klümpchen erweisen sich bei der Anwendung von Anilinfarben als Amyloidpartikelchen; sie sind gewöhnlich im Protoplasma der Leukocyten scharf abgegrenzt und behalten immer eine intensive und gleichmäßige Farbe. Sie scheinen im Innern der Leukocyten keiner regressiven Veränderung fähig zu sein. Unter den polymorphkernigen Leukocyten sieht man öfters solche, die selbst sichtbare Zeichen regressiver Veränderungen bieten; ihr polymorpher Kern bekommt bei verschiedenen Färbungen eine diffuse und dunkle Farbe, nicht selten wird er vacuolisiert, und was noch viel charakteristischer ist, es werden die polymorphkernigen Leukocyten manchmal im Innern anderer, noch größerer Zellen vorgefunden.

Diese letzteren gehören offenbar zu Maximows Polyblasten, oder sie nähern sich noch mehr den von ihm beschriebenen

Eiterphagocyten. Sie sind durch alle Übergangsstadien mit den kleinen Lymphocyten verknüpft; ihr typischer dunkler. nicht selten etwas unregelmäßig gestalteter Kern befindet sich immer in der Einzahl. Diese Zellen üben eine sehr intensive phagocytäre Tätigkeit aus; sie umschlingen gierig die Amyloidklümpchen, sie nagen sich ein, wo die amyloide Substanz in größeren Mengen auftritt und zerteilen sie da, wo sie ununterbrochen erscheint. Im Innern der Lymphocyten blassen die Amyloidklumpen ab und geben keine so deutliche Reaktion mehr mit den Anilinfarben: auch verlieren sie ihre scharfen Grenzen, sie lösen sich im Zelleibe der Lymphocyten und verschwinden allmählich völlig. Die Lymphocyten offenbaren eine aktive Phagocytose auch mit Beziehung auf die roten Blutkörperchen und die zugrunde gehenden Leukocyten; die letzten lösen sich offenbar in ihrem Leibe wie die Amyloidpartikelchen: je weiter die Assimilationsarbeit der Lymphocyten vorrückt. desto größer werden sie; dabei bekommt ihr Protoplasma eine deutlich netzförmige Struktur.

Nicht selten werden wir ein Zusammenfließen der Lymphocyten gewahr, die ihre gegenseitigen Grenzen verlieren und größere Riesenzellen bilden; letztere umschlingen und zerstückeln die Amyloidsubstanz und nehmen sie auf.

Die eben beschriebenen Erscheinungen verlaufen rascher bei den Tieren, bei denen die Amyloidinfiltration noch unbedeutend erschien; hier haben die Phagocyten weniger Arbeit. da die amyloide Substanz und die Erythrocyten in geringerer Menge vorhanden sind; auch scheint die relative Zahl der Lymphocyten größer zu sein; vielleicht hält der letztere Umstand von der in der schwach amyloid infiltrierten Drüse noch möglichen Emigration ab.

Dieselben Prozesse spielen sich in einer von amyloider Substanz stark infiltrierten Drüse viel langsamer ab. Hier haben die Phagocyten nicht allein mehr, sondern auch schwerere Arbeit zu verrichten. Die amyloide Substanz nimmt, wie wir gesehen haben, mit der Zeit an Dichtigkeit zu, und deshalb erscheint die Tatsache ganz natürlich, daß auch hier die Amyloidklumpen an den großen Gefäßen sich viel schwerer resorbieren lassen; hier werden wir auch manchmal einkernige

Phagocyten gewahr, die mit Amyloidpartikelchen vollgepfropft erscheinen und zugrunde gehen.

Von dem vierten Tage ab und späterhin gelang es mir auch Regenerationserscheinungen in den parenchymatösen Zellen wahrzunehmen; so erwähne ich seltene Karyokinesen in den Epithelzellen, auch in den unter normalen Verhältnissen sich nur vereinzelt vorfindenden Fibroblasten; öfter beobachtete ich Mitosen in den Endothelzellen, die sich von den Gefäßen ablösten und in die Tiefe der sich bildenden Narbe einzudringen schienen.

Damit schließe ich die Beschreibung der Prozesse, die in einer amyloid infiltrierten traumatisierten Submaxillaris verlaufen. Die Untersuchung nach oberflächlichen Kauterisationen, sowie der Teile der Submaxillaris, aus welchen Stückchen Drüsengewebe excidiert worden waren, bot keine von den oben beschriebenen Erscheinungen bemerkenswerten Unterschiede, deshalb werde ich mich mit diesen nicht befassen.

Es scheint also den Traumen ein tatsächlicher, nicht unbedeutender Einfluß auf die Amyloidresorption zuzukommen. Wenn sie zahlreich sind, so rufen sie eine allgemeine Hyperämie der Drüse hervor, und der dadurch intensiver werdende Stoffwechsel wirkt begünstigend auf die Amyloidresorption.

In nächster Nähe der Einstiche und der Wunden richten die durch das Trauma angeregten Zellen ihre Tätigkeit nicht allein auf die nekrotischen und zugrunde gehenden Gewebsteile, sondern auch auf die Amyloidsubstanz, die für das lebende Gewebe als unnötiger und schädlicher Ballast erscheint. Den hervorragendsten Anteil an dieser letzten Arbeit nehmen die polymorphkernigen Leukocyten und besonders die Lymphocyten und die aus ihnen entstehenden Riesenzellen.

IV. Einfluß intensiver entzündlicher Prozesse auf die Amyloidresorption.

In diesem Abschnitte werde ich einige Experimente beschreiben, in denen ich kleine Dosen Staphylokokkenkultur in das Unterhautzellgewebe in der Region der Submaxillaris einspritzte; dabei rechnete ich auf die Entzündungsprozesse, die

sich im Falle eines akuten entzündlichen Herdes in den Nachbargeweben abspielen. Aber meistens ging der eitrige Prozeß auf die Drüse über, und sie wurde fast vollständig nekrotisch; makroskopisch erschien sie dann gelblich, undurchsichtig und weich. Aus den Resultaten mehrerer vorgenommener Operationen konnten mir nur drei Objekte zur Untersuchung dienen; in dem einen Falle war nur ein Teil der Submaxillaris der Nekrose anheimgefallen, in den zwei anderen fand ich die Drüse kleinzellig infiltriert.

Die Erscheinungen, die man hier in Hinsicht auf die Amyloidresorption wahrnahm, waren von den im dritten Abschnitte beschriebenen nicht verschieden. Die stark erweiterten Kapillaren waren mit Blut überfüllt; auch hier beobachtete man nicht selten Blutungen, da die unelastischen Gefäße dem Blutdruck offenbar nicht mehr standhalten konnten. An einigen Stellen, wo die Eiterung die Drüse selbst arrodierte, konnte man bei Methylenblaufärbung auch in Schnittpräparaten in den Zwischendrüsenräumen sich sehr leicht färbende Staphylokokken nachweisen. Hier waren polymorphkernige Leukocyten in großen Scharen angehäuft, die Lymphocyten hielten sich in gewisser Entfernung auf. Im Zentrum der beschriebenen Herde übten die polymorphkernigen Leukocyten eine intensive Phagocytose aus, indem sie die Staphylokokken in sich aufnahmen; hier werden auch nicht selten degenerierte Leukocyten wahrgenommen; ihr stark vacuolisiertes zerfließendes Protoplasma verlor allmählich die Konturen, ihr Kern färbte sich diffus und zerfiel zuletzt in kleine Körnchen. Die Epithelzellen degenerierten ebenfalls in großen Mengen.

Zu dieser Zeit äußerten die Lymphocyten, die sich an der Peripherie des Herdes aufhielten, eine große Beweglichkeit; nur selten nahm man einen typischen runden Lymphocyten wahr; Fortsätze gaben ihm bald ein mehr längliches, bald sogar ein sternförmiges Aussehen. Im Innern ihres Protoplasmas konnte man öfters mit Gentianaviolett Amyloidschollen und -körnchen nachweisen, die bald eine intensive rote Farbe, bald eine hellere rosa oder lila Farbe annahm. Solche Phagocyten schienen in ihren Dimensionen vergrößert, gingen aber ihrer Beweglichkeit nicht verlustig, da man sie in späteren Stadien

auch zwischen den zugrunde gehenden Leukocyten in großer Zahl vorfinden konnte; hier übten sie immer ihre phagocytäre Tätigkeit aus, die hauptsächlich auf die Leukocyten, die roten Blutkörperchen und die nekrotischen Gewebeteile gerichtet war.

Ich habe die nächstfolgenden Erscheinungen und das endgültige Schicksal der verschiedenen Zellen nicht untersucht, da mir nur die Teilnahme der Zellen an der Amyloidresorption von Belang war.

Wenn wir jetzt die Ergebnisse der Autoren, die sich mit der Resorption amyloid infiltrierter und in das Unterhautzellgewebe transplantierter Gewebestücke befaßten, mit den oben beschriebenen Erscheinungen vergleichen, so werden wir eine große Analogie bemerken, aber auch gewisse Unterschiede. Das transplantierte, amyloid infiltrierte Gewebe erschien für das Unterhautzellgewebe als Fremdkörper; deshalb wurden dessen parenchymatöse Elemente nebst dem Amyloidstoffe resorbiert. Die Erscheinungen, die sich dort abspielten, entsprachen also den Erscheinungen in den in meinen Experimenten unmittelbar traumatisierten Drüsenteilen; hier wurden auch alle zugrunde gegangenen und toten Gewebeteile resorbiert. An der Peripherie der traumatisierten Teile treten noch neue Momente hinzu: hier häufen sich die weißen Blutkörperchen in großen Scharen an, die bei aseptischen Traumen das Gewebe von toten nekrotischen Teilen zu befreien berufen sind; bei der septischen Entzündung wird ihnen noch der Kampf mit den Mikroorganismen zugewiesen. Sie gehen aber auch an der das Gewebe infiltrierenden Amyloidsubstanz nicht vorbei, sie zerstückeln sie, nehmen sie auf und verdauen sie nebst den toten Zellen.

Im dritten Abschnitte habe ich schon die Tatsache hervorgehoben, daß die Lymphocyten für diese Arbeit geeigneter zu sein scheinen.

Mit Bezug auf die Fibroblasten, denen Stephanowitsch eine hervorragende Rolle in der Amyloidresorption zuschreibt, kann ich nur erwähnen, daß ich sie überhaupt selten in der Submaxillaris zu Gesicht bekam, ihre phagocytäre Tätigkeit konnte ich gar nicht nachweisen; vielleicht hängt dies von

dem Umstande ab, daß sie in den Drüsenräumen nur wenig zahlreich erscheinen.

Die amyloide Substanz ist also ein das Gewebe infiltrierendes pathologisches Stoffwechselprodukt, das einerseits den phagocytären Eigenschaften der Zellen keine unüberwindliche Resistenz entgegenstellt, das andererseits chemische regressive Umwandlungen erleiden, sich auflösen und allmählich von den benachbarten morphologischen Elementen aufgenommen werden kann. Ob die Epithelzellen oder die Endothelzellen oder beide zu gleicher Zeit in dieser Hinsicht eine Rolle spielen, ist schwierig zu entscheiden, da in den ersten zwei Abschnitten weder die einen noch die andern irgendwelchen sichtbaren Anteil an der Amyloidresorption zu nehmen schienen.

Als ein für die Amyloidresorption günstiges Moment kann man einen verstärkten Stoffwechsel im Organe annehmen.

Zum Schlusse erlaube ich mir Herrn Prof. Maximow meinen innigsten Dank auszudrücken, der mich bei meiner Arbeit mit Rat und Hilfe auf das entgegenkommendste unterstützt hat.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Aprochrom. Immersion $\frac{1}{12}$ Zeiss.

Fig. 1. Färbung: Eisenhämatoxylin nach Heidenhain. Teil eines normalen Drüsentubulus (E. Z.) mit einer ihm anliegenden Plasmazelle (Pl. Z.).

Fig. 2. Dasselbe nach den ersten Einspritzungen; die Sekretgranula der Epithelzellen verlieren allmählich ihre Verwandtschaft zu Eisenhämatoxylin; in a sind sie verflüssigt. Die Plasmazelle ist klein und dunkel gefärbt.

Fig. 3. Zellen eines Drüsentubulus mit verflüssigten Sekretgranula.

Fig. 4. Aussehen der Epithelzellen der Tubuli bei vorgeschrittener Amyloidosis.

Fig. 5. Schnitt der Submaxillaris bei vorgeschrittener Amyloidosis. Cp — Kapillaren, E. Z. — Epithelzellen, Am — Amyloid.

Fig. 6. Teil eines normalen Drüsentubulus mit einer Plasmazelle (nach Altmann).

Fig. 7. Dasselbe nach der dritten Einspritzung.

II.

Über Herzamyloid.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Genf.)

Von

Dr. P. Huebschmann,

Assistent des Instituts.

Beim Studium der Literatur über die Amyloiddegeneration überhaupt und die der einzelnen Organe im besonderen fällt es auf, daß nur sehr wenige Angaben über eine Beteiligung des Herzens an der allgemeinen Amyloiddegeneration existieren. Dieselbe wird von den meisten Autoren nur nebenher erwähnt und nur von wenigen etwas eingehender behandelt; Bemerkungen über die Häufigkeit des Vorkommens finden sich nur bei Heschl, der das Herz bei einem Drittel seiner Fälle von allgemeiner Amyloiddegeneration mitbetroffen fand. — In den hauptsächlichsten Lehrbüchern der pathologischen Anatomie finden sich über Herzamyloid überhaupt keine Angaben, nur Orth geht unter Angabe der Literatur kurz darauf ein; bei ihm ist auch der Fall erwähnt, den Ziegler in der zweiten Auflage seines Lehrbuchs mitteilte, „wo dicke hyaline und amyloide Züge die Herzsubstanz durchsetzen und wo man amyloide Knötchen auf dem Endokard sieht“.

Nach alledem sollte man meinen, daß die amyloide Degeneration des Herzens ein höchst seltenes und unbedeutendes Vorkommnis ist. Zu dieser Frage Stellung zu nehmen, war der Zweck der im folgenden mitgeteilten Untersuchungen. — Was zunächst die Häufigkeit des in Frage stehenden pathologischen Prozesses anbelangt, so ist das verarbeitete Material zwar nicht zu einer Statistik geeignet, ich fand jedoch bei den neun letzten im hiesigen Institut secierten Fällen von allgemeinem Amyloid 8mal eine Beteiligung des Herzens, woraus doch immerhin der Schluß gezogen werden kann, daß die Amyloiderkrankung des Herzens ein ziemlich häufiges Vorkommnis ist. Von den acht Herzen stammten sieben von Individuen mit ausgebreiteter chronischer Tuberkulose und eins von einem Fall

von Hypernephrom mit zahlreichen Metastasen, zumal auch im Knochensystem, und mit chronischer Nephritis. In allen Fällen war eine weit vorgeschrittene Degeneration der Milz vorhanden und mehr oder weniger starke Veränderungen in Leber, Nieren, Darm und anderen Organen. — Wenn so über die Häufigkeit des Herzamyloids keine Diskussion bestehen kann, so ist andrerseits die Frage wohl berechtigt, ob eine Beteiligung des Herzens, besonders des Myokards, an der amyloiden Degeneration nicht einen Einfluß auf den Verlauf des einzelnen Krankheitsfalls haben kann, zumal da der Kampf, ob muskulöse oder nervöse Automatie, sich nach den neuesten Untersuchungen zugunsten der Verfechter der muskulösen Automatie zu entscheiden scheint. — Und noch aus einem dritten Grunde scheint mir das Studium der amyloiden Veränderungen am Herzen mehr vernachlässigt zu sein, als sie es verdienen: denn wenn auch manche Eigentümlichkeiten der Amyloiddegenerationen, oder wie Wichmann will, der Amyloiderkrankung, an anderen Organen besser studiert werden können — so z. B. die Veränderung der Blutkapillaren an der Leber, so eignet sich gerade das Herz wegen der feinen und regelmäßigen Anordnung des Perimysium internum vorzüglich dazu, die Beziehungen des collagenen Gewebes zur Amyloidsubstanz festzustellen; in den ersten Stadien des Prozesses findet man gerade am Herz ganz besonders instruktive Bilder. Obwohl im folgenden naturgemäß auch manche allgemeinen Punkte der Amyloiddegeneration gestreift werden müssen, brauche ich wohl trotzdem nicht auf die ganze sehr umfangreiche Literatur einzugehen; dieselbe findet sich ausführlich bei Wichmann, die Hauptfragen sind zudem neuerdings von M. B. Schmidt kritisch beleuchtet worden.

Außer den oben genannten neun Fällen untersuchte ich noch ein aus Königsberg stammendes Herz mit weit vorgeschrittener Degeneration. Die Objekte wurden in Alkohol fixiert und gehärtet, in Paraffin eingeschlossen und die 10 μ dicken Schnitte mit Methylviolett-Essigsäure, Jod oder Jod-Schwefelsäure behandelt. Bei letzterem Verfahren kam jedoch, obwohl die Neumannschen Vorschriften beobachtet wurden, meist nicht das schöne Farbenspiel zustande, sondern die Amyloid-

substanz bekam gewöhnlich nur einen schmutzig-grünen Farbenton. Außerdem kam zur Anwendung die gewöhnliche van Gieson-Methode, bei der mit dem Weigertschen Eisenchlorid-Hämatoxylin vorgefärbt wurde, und schließlich eine von Curtis angegebene Methode: Vorfärben mit Anilinwassersafranin und Nachfärben mit Säureschwarz B oder Congoblau 2 BX Pikrinsäure, also eine der van Gieson-Färbung analoge Methode, die jedoch in bezug auf feine collagene Fasern noch bedeutend mehr leistet. Bei derselben werden die Kerne rot, das Protoplasma mehr oder weniger gelb, das collagene Gewebe tiefblau, während die Amyloidsubstanz sich gut gegen das intakte Gewebe durch einen grau-grünen Farbenton abhebt.

Was zunächst die Lokalisation betrifft, so findet man, wie bekannt, Amyloid in allen drei Schichten des Herzens, und zwar sowohl in den Gefäßen als auch im Bindegewebe. Makroskopisch habe ich in keinem der Fälle die Diagnose auf amyloide Degeneration stellen können. Die Herzen zeigten bei der Sektion gar keine Besonderheiten; das Myokard war zum Teil schlaff und getrübt oder braun, zum Teil fester kontrahiert, aber ohne speckigen Glanz. Der negative makroskopische Befund beweist jedoch gar nichts, da trotzdem in manchen Bezirken des Herzens der Prozeß schon ziemlich weit fortgeschritten sein kann.

Im Myokard scheint die Amyloidsubstanz zuerst aufzutreten, denn in dem einen meiner Fälle finden sich in demselben schon zahlreiche amyloide Herdchen, ohne daß man am Perikard oder Endokard etwas entdecken kann. An allen Herzen war die Amyloidsubstanz im Myokard herd- oder fleckweise aufgetreten, ohne daß sich irgendwann in diesen Anfangsstadien die Bevorzugung eines Ventrikels oder Vorhofs oder der Scheidewand konstatieren ließ. Die Herdchen betreffen zum größeren Teil das intermuskuläre Bindegewebe, zum kleineren Teile die kleinen Gefäße, an keinem Herz war nur das Bindegewebe allein oder nur die Gefäße betroffen. Der Prozeß schreitet jedoch nicht an allen Stellen mit derselben Schnelligkeit vor; in einem Herz z. B., in dem sich in den äußeren Wandungen nur jene kleinen Herdchen zeigten, waren

schon größere wabenartige Felder mit eingeschlossenen atrophischen Muskelfasern in den den Klappen benachbarten Teilen der Scheidewände vorhanden und erstreckten sich dort auch bis in den Bereich des atrioventrikularen Verbindungsbündels. Von diesem Befund und einigen anderen diesbezüglichen wird weiter unten noch die Rede sein.

Bevor ich nun auf die mikroskopischen Einzelheiten eingehe, seien hier einige Angaben aus der Literatur erwähnt. Von denjenigen, die sich überhaupt mit einer etwas genaueren Beschreibung befaßt haben, sind zunächst Heschl und Duguet zu nennen; der erstere sah eine amyloide Entartung an den Arterien des Herzfleisches und am Perimysium internum; andrerseits aber nimmt er auch eine amyloide Exsudation zwischen die Muskelfasern an. Duguet dagegen glaubt, daß die Herzmuskelfasern mit einem Sarkolemm versehen sind und findet dann an diesem die Entartung am ausgesprochensten. — Eine eingehende Beschreibung der Verhältnisse am Myokard geben Eberth und Wichmann. (Auch in der Kyberschen Arbeit finden sich genauere Angaben; dieselbe war mir nicht im Original zugänglich und ist zudem schon oft genug einer eingehenden Kritik unterzogen worden). Eberth konstatiert die amyloide Entartung an den Arterien, den Kapillaren und am Bindegewebe des Herzmuskels. Er führt für die Begrenzungslinie des Perimysium internum gegen die Muskelfaser die Bezeichnung „Grenzsaum“ ein, „der sich nicht nach Analogie des Sarkolemms der Stammesmuskulatur als isoliertes Häutchen darstellen läßt“. An diesem Grenzsaum wird nun die Entartung nach Eberth zuerst wahrgenommen. Die betreffende nach einem Methylviolettpräparat gezeichnete Abbildung zeigt den roten sogenannten Grenzsaum, getrennt von der Muskelfaser, neben derselben verlaufend und parallel dem Grenzsaum ein ungefärbtes Fäserchen, das offenbar das intakte Perimysium internum darstellen soll. Der amyloide Saum wird dann auf dem Querschnitt zum Halbmond und später zum geschlossenen Ring. „Für eine spätere Periode scheint es mir nicht zweifelhaft, daß die Verdickung des Grenzsaums durch eine allmähliche Umwandlung des intermuskulären Bindegewebes geschieht. Ich schließe das daraus, daß mit der Zeit das Bindegewebe

zwischen zwei benachbarten verdickten Grenzsäumen untergeht und die letzteren zusammenfließen." Aus der Beschreibung Eberths geht jedenfalls hervor, daß die Muskelfaser selbst überhaupt nicht und die Bindegewebsfibrille erst in späteren Stadien der Entartung betroffen wird. Wichmann, der für das Bindegewebe aller Organe den exklusiven Standpunkt einer interfibrillären Amyloidablagerung vertritt, sucht seine Meinung gerade durch die am Herzen zu beobachtenden Bilder besonders zu stützen; nie sah er „eine Verbindung der Amyloidsubstanz mit einer Kapillare oder einem Lymphgefäß oder auch mit einer Bindegewebsfaser". Gerade die Befunde am Herzmuskel machten ihm vollkommen „den Eindruck, als ob in das Zwischenbindegewebe zwischen die einzelnen Fasern ein Transsudat erfolgt wäre, das vielleicht erst nach einiger Zeit und nach einer bestimmten Veränderung geronnen sei".

Was nun meine eigenen Untersuchungen betrifft, so stimmen dieselben, was das oberflächliche mikroskopische Bild betrifft, durchaus mit den Eberthschen und Wichmannschen Beschreibungen überein, und es steht auch durchaus nichts entgegen, mit Wichmann von einer interstitiellen amyloiden Infiltration zu sprechen, wenn man das Wort „interstitiell" wie gewöhnlich als Gegensatz zu funktionierendem Parenchym gebraucht. Dem Standpunkt Wichmanns jedoch, daß die Amyloidablagerung im Bindegewebe nur interfibrillär erfolgt, widersprechen meine Präparate. Wichmann behauptet, daß nie jemand eine Bindegewebsfaser in amyloider Quellung gesehen hat; „keiner hat ein Übergangsstadium gesehen; daß jene dünnen Amyloidfäden amyloid metamorphosierte Bindegewebsfasern sind, hat ebenfalls keiner bewiesen. Niemand hat einen solchen Amyloidfaden in eine deutliche Bindegewebsfaser auslaufen sehen." Dagegen sah Wichmann zu beiden Seiten der Amyloidfäden teils normale, teils atrophische, ungefärbte Bindegewebsfasern und ist überzeugt, daß diese Amyloidfäden in den Gewebsinterstitien aus dem Blut infiltrierte und amyloid veränderte Massen sind. „Niemand wird allen Ernstes annehmen", sagt er weiter, „daß diese Amyloidfäden und -streifen, die doch gewissermaßen eine tote, geronnene Masse darstellen, durch Intussusception zu solchen Balken gewachsen

sein können, sondern durch Juxtapposition neuer infiltrierter Massen." Theoretisch lassen sich gegen diese Beweisführung Einwände erheben, wenn man z. B. eine Arterienverkalkung zum Vergleich heranzieht.

Dort kann auch die vollständig verkalkte Wand eine sozusagen tote Masse darstellen, was jedoch nicht hindert, daß man im Anfangsstadium des Prozesses kleinste zierliche elastische Fäserchen sich mit Kalksalzen inkrustieren sieht. So wäre es ebensogut denkbar, daß bei der Amyloiderkrankung sich zuerst eine irgendwie pathologisch veränderte Bindegewebsfibrille mit Amyloidsubstanz infiltriert und daran dann die Juxtaposition erfolgt.

Wenn weiterhin auch die Bindegewebsgrundsubstanz im ganzen nicht in dem Sinne als lebendes Element, wie Zellprotoplasma und Zellkern, zu betrachten ist, so darf man nicht vergessen, daß dieselbe bei pathologischen Prozessen stets ihre Rolle mitzuspielen imstande ist, ein Punkt, auf den besonders Weigert hingewiesen hat. Endlich sprechen auch die Ergebnisse der neuesten chemischen Untersuchungen des Amyloids gewiß eher für eine gewissermaßen aktive Beteiligung der Bindegewebsfibrillen an der Amyloiddegeneration der Organe, als gegen eine solche. — Daß nun die Fibrillen selbst die Amyloidsubstanz in sich aufnehmen, dafür lassen sich in der Tat am Herzen Bilder genug finden. Schon an Methylviolettpräparaten von Stellen mit noch ziemlich geringer Entartung sieht man besonders dort, wo das feine Perimysium internum in das zwischen größeren Bündeln gelegene Bindegewebe übergeht, oft amyloide Fäserchen, die sich in ihrer Gestalt höchstens dadurch von normalen Bindegewebsfibrillen unterscheiden, daß sie ein ganz klein wenig dicker sind; in ihrer Lage und ihrem gewellten Verlauf sind sie den letzteren durchaus gleich, geben jedoch die Amyloidreaktion. Am besten sieht man solche Fibrillen an Stellen, wo die Muskelfasern längs getroffen sind; die Bilder sind dort oft so evident, daß man in den gewellten amyloiden Fäserchen einfach richtige Bindegewebsfibrillen erkennen muß. Um das Verhältnis der noch normalen Bindesubstanz zu der amyloiden zu studieren, sind jedoch Methylviolettpräparate wenig geeignet, da dabei die unver-

änderten Bindegewebsfasern fast ungefärbt bleiben. So sind jene Bilder, bei denen man amyloide Fäserchen in anscheinend normalen Bündeln verschwinden sieht, nicht ganz eindeutig. Deutlicher sind in dieser Beziehung die nach Curtis gefärbten Präparate. An solchen kann man zunächst in der Tat Bildern begegnen, wie sie z. B. Eberth beschrieben und abgebildet hat, wo zwischen Perimysium internum und Muskelfaser sich ein feiner amyloider Streifen findet. Aber viel häufiger findet man zwischen den Muskelfasern entweder nur Amyloid oder nur normales Bindegewebe. An anderen Stellen, wo das collagene Gewebe in der Nähe der Gefäße etwas reichlicher ist, läßt sich dann oft konstatieren, daß amyloide Fäserchen neben normalen verlaufen, daß die beiden sich in ihrer Gestalt überhaupt nicht voneinander unterscheiden, sondern nur dadurch, daß die ersteren graugrün, die letzteren tiefblau gefärbt sind. Auch kann man an solchen Stellen sehen, daß hier und da aus einem dickeren Bündel normaler Fasern amyloide hervortreten, womit wohl der Forderung Wichmanns, was den Übergang normaler Fasern in erkrankte betrifft, Genüge geleistet wäre. Es gibt andrerseits Bilder, wo durchaus nicht mit Sicherheit zu sagen ist, ob man es mit amyloiden collagenen Fasern oder mit einer in die Muskelinterstitien ausgeschiedenen Substanz zu tun hat. Das sind zunächst jene Stellen, wo man die quergetroffenen Muskelfasern von einem Netz amyloider Substanz umgeben sieht. Die das Netz bildenden Fäden sind da in der Regel dicker als das normale Perimysium internum. Besonders schwer ist die Entscheidung, wenn man in der Umgebung solcher Herdchen kein Perimysium internum sieht. Man muß jedoch dabei bedenken, daß das Bindegewebe bei der Paraffineinbettung stärker schrumpft als die Muskelelemente, und so kommt es vor, daß man an feinen Schnitten in manchen Bezirken nur sehr wenig vom Perimysium internum zu Gesicht bekommt. Da nun die wegen der Amyloidinfiltration kompakteren Fasern ebenfalls nicht so stark schrumpfen wie das lockere normale Bindegewebe, so steht der Annahme nichts im Wege, daß man es da, wo man jene Netze sieht, mit dem entarteten Perimysium internum zu tun hat. Es gibt in jedem Falle Bilder, bei denen die Entscheidung, ob intra- oder inter-

fibrilläre Ablagerung, schwer ist. Weiterhin aber wird man sich bei der Betrachtung andrer Stellen nicht dagegen verschließen können, daß die Ablagerung auch hier und da interfibrillär erfolgt. Daß bei weiterer Ausbreitung der amyloiden Massen alles collagene Gewebe schließlich zugrunde gehen muß, teils durch Infiltration mit Amyloid, teils durch Atrophie, ist ohne weiteres klar. Auch M. B. Schmidt teilt bezüglich der Bindegewebsfasern nicht den exklusiven Standpunkt Wichmanns. Er hält zwar die interfibrilläre Ablagerung und den Druckschwund der dissoziierten Fasern für die Regel und nimmt an, daß beim Leberamyloid in den Anfängen der Veränderung die Ablagerung in der Regel um die Fasern erfolgt, aber konstatiert andrerseits, daß im lockeren Bindegewebe größerer Venenwände Balken von Intercellularsubstanz vorkommen, die amyloid reagieren, ohne durch Form und Volumen von anderen abzustechen.

Vor allem aber ist im Reticulum von Milz, Lymphdrüsen und Darm das feine Netzwerk selbst oft der Reaktion zugänglich, ohne irgendwie verdickt zu sein. Es dürfte wohl danach der Schluß berechtigt sein, daß je nach dem verschiedenen anatomischen Bau der einzelnen Organe bei der Amyloiddegeneration die Fibrillen des interstitiellen Bindegewebes bald mehr, bald weniger direkt betroffen werden. — Im Gegensatz zu den ältesten Angaben Kybers und in Übereinstimmung mit den späteren Autoren habe ich bei meinen Untersuchungen nie an den Muskelfasern selbst eine amyloide Entartung gesehen. Dieselbe kann zuweilen vorgetäuscht werden dort, wo sich die Muskelfasern in sehr spitzem Winkel teilen; an Querschnitten solcher Stellen ist dann eine Täuschung möglich, jedoch kann man nach den folgenden Schnittbildern jenen Irrtum leicht korrigieren.

Für die Frage, ob die Herzmuskelfasern ein Sarkolemm haben oder nicht, habe ich aus dem Studium der Amyloiderkrankung des Myokards keinen neuen Gesichtspunkt finden können. Die Frage kann ja auch wohl eigentlich als geklärt gelten, da nach der letzten wenig überzeugenden Abhandlung Glasers kein Versuch mehr gemacht ist, ein dem Sarkolemm der Stammesmuskeln analoges Gebilde für das Myokard zu

verteidigen. — Haben die amyloiden Elemente erst eine gewisse Dicke erreicht, zumal die die Muskelfasern wie ein Wabenwerk umhüllenden Massen, so müssen die Muskelfasern natürlich geschädigt werden; sie antworten auf den auf sie ausgeübten Druck mit Atrophie. Man kann alle Übergänge bis zum vollständigen Schwund der Faser beobachten. Zuweilen hat es den Anschein, als ob in amyloiden Herzen das braune Herzpigment im Verhältnis zum Alter der betreffenden Individuen in vermehrtem Maße auftritt. Jedoch möchte ich in der Beurteilung dieser Verhältnisse sehr vorsichtig sein, da es überhaupt auffallend ist, daß bei den hier in Genf zur Sektion kommenden Individuen das braune Herzpigment anscheinend in früherem Alter und in besonders reichlicher Menge vorhanden ist. — Außer dem Perimysium internum und dem die Gefäße begleitenden Bindegewebe sind es, wie gesagt, die Gefäße des Myokards selbst, die von der amyloiden Entartung betroffen werden. Die Erkrankung der Arterien steht dabei im Vordergrund, doch lassen sich auch an fast allen Herzen einzelne erkrankte Venen auffinden, zuweilen sogar in beträchtlicher Anzahl. Daß das gesamte Gefäßsystem der Organe erkranken kann, nicht nur ein Teil desselben, darauf hat M. B. Schmidt neuerdings hingewiesen; diese Auffassung wird also durch die Untersuchung am Herzen bestätigt. An den Arterien findet man die oft beschriebenen gewöhnlichen Bilder: die Media ist meist am stärksten betroffen und gibt besonders schöne Bilder auf Längsschnitten, wo man die Muskelzellen von einem feinen amyloiden Netz umsponnen sieht. Oft ist auch die Adventitia betroffen, seltener die feine Intima. An den Venen kann man hin und wieder die von M. B. Schmidt betonten Verhältnisse konstatieren, nämlich eine Ablagerung des Amyloids in den subendothelialen Schichten; meistens jedoch sind diese Verhältnisse nicht mehr zu erkennen, da die sehr dünnen Wände der Herzvenen sehr bald ganz und gar von der amyloiden Substanz eingenommen werden.

Am Endokard wurde Amyloid an fast allen Herzen nachgewiesen, jedoch waren meist nur sehr spärliche Herde vorhanden. Man trifft es daselbst in Form von kleinen unregelmäßigen Schollen. An den Herzklappen sieht man es noch

seltener; es zeigt sich daselbst meist an den derben fibrösen Ansatzstellen und stellt ebenfalls unregelmäßige Schollen dar. Auch diese Bilder am Endokard und zumal an den Klappen machen durchaus nicht den Eindruck, daß es sich um eine in die Gewebsspalten erfolgte Ablagerung handelt, sondern es hat vielmehr den Anschein, als ob sich derbe collagene Partien mit der Amyloidsubstanz infiltriert haben. — An den Chordae tendineae Amyloid nachzuweisen, ist mir nicht gelungen. Auch an den Herzklappen sah ich nicht jene Bilder, die Schmidt beschreibt und als mit Amyloid ausgefüllte Lymphgefäße deutet.

Das Perikard findet man an fast allen amyloiden Herzen an der Erkrankung beteiligt, und zwar sind hauptsächlich die Gefäße und das sie begleitende Bindegewebe betroffen. Am häufigsten zeigen sich amyloide Streifen in dem Bindegewebssaum, der dem Myokard direkt aufliegt. Im perikardialen Fettgewebe habe ich nur sehr wenige Herde mit geringer Entartung gesehen.

Das in Alkohol gehärtete und in Paraffin eingeschlossene Material scheint sich für das Studium der amyloiden Entartung des Fettgewebes überhaupt nicht zu eignen; die Bilder ließen an Deutlichkeit viel zu wünschen übrig. So war es auch nicht möglich, jene Bilder genau zu sehen, in denen die Kapsel der Fettzellen die Reaktion gibt, Bilder, wie sie Neumann für das subcutane und subseröse Fettgewebe der Bauchwand beschrieb und wie sie von Hayem und Eberth gesehen wurden, wie sie auch mir mein hochverehrter Chef, Herr Professor Askanazy, demonstrierte. Für diesen Zweck dürften nach den Erfahrungen der genannten Autoren frische Zupfpräparate am geeignetsten sein.

Wenn oben erwähnt wurde, daß bei Zunehmen der amyloiden Massen die Muskelelemente eine Druckatrophie erleiden, so drängt sich die Frage auf, inwieweit denn dadurch und durch die Starrheit des umgebenden amyloiden Bindegewebes die Herztätigkeit geschädigt werden kann. Die praktische Bedeutung dieser Frage mag ja eine geringe sein, da es sich doch stets um heruntergekommene Individuen mit geschwächter Herztätigkeit handelt. Trotzdem habe ich versucht, der Frage näher zu treten, jedoch, wie ich gleich vorausschicken möchte,

ohne nennenswertes Resultat. In allen Krankengeschichten (Medizin. Klinik der Universität: Prof. Bard) war nichts weiter verzeichnet, als daß mit zunehmender Kachexie die Herztätigkeit allmählich erlahmte, so daß zuweilen schon stundenlang vor dem Tode kein Puls mehr zu fühlen war, Symptome, wie sie bei allen Arten von Kachexie in gleicher Weise beobachtet werden. In einem Fall war bei ziemlich starker Beteiligung des Herzens am allgemeinen Amyloid noch ein vielleicht interessanter anatomischer Befund vorhanden; es fanden sich nämlich in beiden Herzohren und in den Ventrikeln zwischen dem Balkenwerk reichliche, ziemlich frische Thromben, ohne daß irgendwelche endokarditische oder myokarditische Veränderungen vorhanden waren. Es ist hier anzunehmen, daß das Herz schon ziemlich früh Schritt für Schritt wegen der Atrophie der muskulösen Elemente erlahmte und daß so besonders günstige Bedingungen für die Thrombenbildung gegeben waren. Von klinischen Zeichen war aber auch hier nur ein kleiner Puls vorhanden.

Endlich gab es noch die interessante Frage, wie sich das atrioventrikuläre Verbindungsbündel bei der Amyloiderkrankuug des Herzens verhält. Dieses von His entdeckte, dann von Bräunig, Retzer und Humblet untersuchte Muskelsystem ist nunmehr durch die Veröffentlichungen Aschoffs und vor allen Dingen durch die Arbeit Tawaras in seiner Existenz und seinen Eigentümlichkeiten sicher festgestellt worden. Nach den Beschreibungen und Abbildungen Tawaras gelingt es leicht, dasselbe in seinen verschiedenen Abteilungen in der Gegend des Septum membranaceum in mikroskopischen Schnitten zu finden. Für die Untersuchung auf pathologische Prozesse kommt wohl hauptsächlich der Vorhofsteil, der Knoten und der Anfang des Kammerteils in Betracht, da sich dasselbe in seinem weiteren Verlauf in den Kammerwandungen in ein allzu kompliziertes Fasersystem auflöst. Oben wurde nun schon erwähnt, daß sich in einem Fall die Amyloiddegeneration der Scheidewand auf jenes Bündel fortsetzte; man sieht da hauptsächlich die bindegewebige Scheide des Anfanges des Kammerteiles betroffen; von derselben gehen dann auch einige amyloide Fasern in das Bündel hinein; bei einem andern Fall sind ebenfalls einzelne kleine amyloide Herdchen im Bereiche

des Bündels zu konstatieren. Bei beiden Fällen jedoch ließ sich keine Beeinträchtigung der Muskelelemente des Bündels nachweisen. Der Fall, daß durch eine starke amyloide Degeneration des Bündels infolge von Atrophie oder auch infolge der Starrheit der umgebenden Hülle seine Muskelelemente bis zur Funktionsstörung oder selbst bis zur Funktionslosigkeit geschädigt werden, ist jedenfalls sehr wohl denkbar; dann aber wäre es von dem größten Interesse, zu wissen, wie sich die Herztätigkeit bei dem betreffenden Individuum am Ende da Lebens verhalten hat. Vielleicht ist gerade von dem Studium des Herzamyloids hierin einige Aufklärung zu erwarten, da dasselbe bei seinem unregelmäßigen herdweisen Auftreten sehr wohl einmal ganz vorzugsweise das Verbindungsbündel betreffen und schädigen könnte.

Literatur.

Aschoff, Zentralblatt für Physiologie, 12. VIII. 05. Bd. XIX, Nr. 10.

Bräunig, Über muskulöse Verbindungen zwischen Vorkammern und Kammern des Herzens. Berl. klin. Wochenschr., Jg. 41. 1904.

Curtis, Nos methodes de coloration élective du tissu conjonctif. Arch. de Med. exp. et pathol. génén. 1905.

Duguet, Gazette hebdomadaire de Paris 1866.

Eberth, Die amyloide Entartung. Dieses Archiv, Bd. 80.

Glaser, Dieses Archiv, Bd. 154.

Heschl, Nachweis amyloider Degeneration in der Herzmuskulatur. Wien. mediz. Wochenschr. 1876.

Derselbe, Über Amyloidsubstanz im Herzfleisch und Endokardium. Wien. mediz. Wochenschr. 1877.

Kyber, Studien über amyloide Degeneration. Inaug. Diss. Dorpat 1871.

Neumann, E., Über Amyloiddegeneration des Fettgewebes. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1890.

Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1904.

Orth, Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie.

Retzer, Über die muskulöse Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel des Säugetierherzens. Arch. f. Anat. u. Phys. 1904.

Schmidt, M. B., Referat über Amyloid. Verh. d. deutsch. pathol. Gesellsch. Berlin 1904.

Tawara, Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Jena 1906.

Weigert, Neue Fragenstellung in der Pathologie. Deutsche mediz. Wochenschr. 1896.

Wichmann, Die Amyloiderkrankung. Zieglers Beiträge. Bd. XIII.

III.

Zwei Fälle von Cysten der Vagina.

(Aus der Univ.-Frauenklinik zu Lund und der pathologisch-anatomischen Abteilung des Karolinischen Instituts zu Stockholm.)

Von

Arvid Th. Högström,

Assistenzarzt.

(Hierzu Taf. II.)

Fall 1. B. K., 35 J., aufgenommen 4. Mai 1905.

Erste Regel mit 15 Jahren, immer regelmäßig. Dauer 4—5 Tage. Sechs Geburten, wovon nur vier ausgetragene Kinder. Letzte Geburt im April 1905. Vor der dritten Geburt vor acht Jahren bemerkte Pat. gelegentlich einer größeren Anstrengung (Wasserholen) einen Vorfall, der während der späteren Schwangerschaften größer wurde und nach den Geburten sich wieder zurückzog. Ein Jahr vor der letzten Gravidität benutzte Pat. einen Ring, wodurch sie beschwerdefrei war. Während der letzten Schwangerschaft trat aber der Vorfall wieder heraus, und Pat. wurde von großen Beschwerden beim Stuhlgang sowie beim Urinieren gequält.

Lokaler Befund (siehe Fig. 1a, Taf. II). Aus der Vulva hängt eine faustgroße, fluktuierende Geschwulst heraus, die beim Auseinanderhalten der Labien von der vorderen Vaginalwand auszugehen scheint. Die vordere Wand der Geschwulst geht in die Vaginalwand querfingerbreit von der Urethralöffnung über; die hintere Wand verfolgend kommt man direkt in den äußeren Muttermund, da die ganze vordere Scheidewand von der Geschwulst eingenommen wird. Die Scheidenschleimhaut über der Geschwulst teilweise epidermisiert.

Die Geschwulst kann in die Vagina eingeführt werden, drängt aber beim Pressen sofort wieder heraus. Entleerung der Blase mit Katheter führt keine Veränderung der Größe der Geschwulst herbei.

Operation am 15. Mai. Die Geschwulst wird in der von Schröder angegebenen Weise abgetragen, so daß der über die Fläche der Vagina vorragende Teil exstirpiert wurde und der zurückbleibende Grund der Cyste mit der Scheidenschleimhaut durch Catgutnähte vereinigt wurde. Verlauf unkompliziert.

Befund am 18. Juni: Uterus retrovertiert, sinistroflektiert. Vagina von normaler Weite. Pat. wird entlassen.

Beschreibung des Präparates. Der Inhalt der Cyste stellt eine durchsichtige, schwach gelbe, geruchlose Flüssigkeit dar, über deren Zusammensetzung der Vorstand des med.-chem. Laboratoriums, Prof. Bang, folgendes mitgeteilt hat: „Der Inhalt der Cyste reagiert stark alkalisch. Die Flüssigkeit ist reich an Eiweiß, und zwar an Globulin und Albumin

in ungefähr derselben Proportion wie im Blutserum. Es mangelt vollständig an Mucin, Mucoiden und Nucleoproteiden. Sonstige spezifische Substanzen sind nicht nachgewiesen. Die chemische Diagnose lautet deshalb: Die Flüssigkeit stimmt am meisten mit einem Transsudat überein; sie ist kein Exsudat und gehört wahrscheinlich nicht einer Retentionscyste (Mangel an Mucin!). Nennenswerte Autolyse dürfte nicht stattgefunden haben."

Die exstirpierte Cyste wurde nach Fixierung in 4% Formalin in 80% Alkohol aufbewahrt. Die Geschwulst ist dabei zu der Größe einer kleinen Zitrone geschrumpft, die Oberfläche gerunzelt. Die Wand scheint an der Schnittfläche von beinahe 2 cm Dicke zu sein und wird von dieser Stelle dünner gegen den Fundus der Cyste. Die Schnittfläche ist von fibrösem Aussehen mit konzentrischer Struktur mit offenstehenden Gefäßlumina.

Schnitte aus der Cystenwand sind in Paraffin und Celloidin eingebettet und mit Hämatoxylin (Böhmer) oder Heidenhains Eisenalaunhämatoxylin gefärbt; Nachfärbung mit van Gieson; Einschließung in Kanadabalsam. Den Bau der Cystenwand veranschaulicht die Fig. 1b, Taf. II. Das äußere Epithel ist ein geschichtetes Pflasterepithel mit basal stehenden Cylinderzellen mit großem chromatinreichem Kern. Das Epithel ist von hohen, ziemlich zahlreichen Papillen der Tunica propria getragen, ähnelt ganz dem gewöhnlichen Vaginalepithel, ist aber stellenweise in den oberflächlichen Lagen verhornt. Die Hauptmasse der Cystenwand besteht aus fibrösem, relativ zellenarmen Bindegewebe und einer mächtigen Lage glatter Muskulatur, welche hauptsächlich circulär um die Längsachse der Cyste geordnet ist. Diese Muskellage, welche die oben genannte Verdickung der Cystenwand an der Amputationsfläche bedingt, wird am Fundus ganz vermißt. Die Innenseite der Cystenwand ist mit einem einschichtigen Cylinderepithel bekleidet; nur an den Stellen, wo die Cystenwand gedrückt oder gespannt zu sein scheint, nehmen die Zellen eine mehr kubische Form an. Die Zellen haben einen großen Kern, im allgemeinen ein wenig basalwärts gelagert, und ihre freie Oberfläche scheint wie von einer gestreiften Cuticula bedeckt, ohne daß jedoch Flimmerhärchen irgendwo nachweisbar wären.

Fall 2. 35jährige III-para. Aufgenommen am 9. Januar 1905.

Bei der letzten Geburt vor drei Jahren wurde von der Hebamme eine kindskopfgroße Geschwulst beobachtet, welche bei der Geburt aus der Scheidenöffnung hervortrat. Mäßige Blutung nach der Geburt, welche nicht von der Geschwulst kam.

Lokaler Befund (siehe Fig. 2a, Taf. II). Vor der Vulvaröffnung präsentiert sich eine kindskopfgroße, fluktuierende, mäßig gespannte Geschwulst von blauroter Farbe, welche von Vaginalschleimhaut bedeckt ist, die einige geschlängelte Venen durchschimmern läßt. An der Oberfläche der Geschwulst finden sich einige seichte Decubitalgeschwüre (siehe Fig.). Rechts von der Geschwulst ist die nach außen vor der Vulva gelegene, blaurote, angeschwollene und aufgelockerte Portio vaginalis sichtbar, nur

durch eine seichte Delle von der Geschwulst getrennt. Die Geschwulst kann in die Scheide zurückgeführt werden, drängt aber beim Pressen oder mäßiger Anstrengung wieder heraus. Nach Entleerung der Harnblase bleibt die Geschwulst an Größe unverändert. — Patientin ist im 5.—6. Monate schwanger.

Am 24. März 1906 setzen Wehen ein und am 25. März um 12 Uhr Mitternacht wird ein lebendes männliches Kind von 4350 g Gewicht spontan geboren. Der Kopf schob die Geschwulst vor sich und man konnte leicht beobachten, wie die blauschwarzen Lippen des äußeren Muttermundes sich über den Kopf zurückzogen. Nach der Geburt wurde die Geschwulst sorgfältig desinfiziert und dann reponiert. Vom Wochenbett ist zu erwähnen, daß am 27. März der Ausfluß eine übelriechende, gelbgrüne Beschaffenheit annahm, welche erst Mitte April aufhörte, nach der Operation aber wieder erschien. Kein Fieber.

Am 27. April Operation (Exstirpatio kystomatis et kolporhaphia lateralis). Beim Herausschälen der Cyste barst die ziemlich dünne Wand, wobei der braune, ziemlich dickflüssige Inhalt herauslief und verloren ging. Nachdem die Cystenwand aus ihrem Bett vollständig herausgeschält war, wurde der überflüssige Teil der linken Vaginalwand reseciert und die Wunde vernäht mit Ausnahme des unteren Winkels, wo Jodoformgaze zur Drainage eingelegt wurde.

Bei der Entlassung am 16. Mai wurde notiert: Uterus liegt retroflektiert, ist von normaler Größe. Die Narbe in der Vagina fest. Die hintere Vaginalwand buchtet beim Pressen bis zu Walnußgröße hervor.

Mikroskopischer Befund (siehe Fig. 2b, Taf. II). Die Cystenwand ist nach außen von Epithel bekleidet, welches ganz dem gewöhnlichen Vaginalepithel entspricht. Die Hauptmasse der Wand wird teils von fibrillärem Bindegewebe ausgemacht, teils in den nach außen gelegenen Teilen der Geschwulst hauptsächlich von glatter Muskulatur von ziemlicher Mächtigkeit, welche stellenweise (siehe Fig.) Andeutung von Aufteilung in drei Schichten zeigt.

Nach innen gegen den Cystenraum zu ist die Wand von einem geschichteten Pflasterepithel bekleidet, das dem Vaginalepithel sehr ähnlich aber dünner und nur mit spärlichen, seichten Papillen(?) versehen ist. Die tiefsten Zellen dieses Epithels stellen eine Reihe Cylinderzellen dar mit großem Kern.

Epikrise.

Zuerst einige Bemerkungen zu den klinischen Symptomen: Erstens fällt es auf, daß ein „Vorfall“ während der Gravidität an Volumen zunimmt, im Gegensatz zu einem gewöhnlichen Prolapsus, der mit dem schwangeren Uterus gewöhnlich emporsteigt und während der Schwangerschaft verschwindet. Eine andere Erscheinung — Schwierigkeiten des Urinlassens wenn

der Vorfall reponiert ist — wurde, weil nicht nachgefragt, in diesen zwei Fällen zwar nicht konstatiert, wird aber von J. Veit in einem ähnlichen Falle erwähnt.[1]) Dies Symptom wird durch den Druck des großen Tumors an der Urethra bedingt und veranschaulicht ebensogut wie das vorige die Differenz zum gewöhnlichen Prolapsus.

Das hauptsächliche Interesse in der Frage der Vaginalcysten knüpft sich an die Pathogenese. Vieles ist darüber geschrieben worden und fast jeder Verfasser hat eine eigene Hypothese über die Genese geäußert. Es scheint immer sehr schwer, im Einzelfalle eine genügende Stütze für die eine oder andere Auffassung zu bekommen und ganz gewiß ist es gar zu streng, die Forderung aufzustellen, nur solche Fälle zu publizieren, wo die Genese strikte nachzuweisen ist.[2]) Ich beschränke mich hier auf eine kurze Übersicht der in Frage kommenden Möglichkeiten.

An der Dorsalseite der von der Ventralseite des Darms hervorwachsenden Allantois münden zu einer gewissen Periode des Embryonallebens die Wolffschen und Müllerschen Gänge zu dem sog. Genitalstrang vereinigt. Durch Zusammenschmelzung der beiden Müllerschen Gänge werden beim Weibe Uterus und Vagina gebildet, während die Wolffschen Gänge mehr weniger vollständig atrophieren.

Wie zuweilen die Zusammenschmelzung der Müllerschen Gänge ausbleibt, wodurch Verdoppelung des Genitalkanals verursacht wird, ebenso persistieren die Wolffschen Gänge zuweilen in ihrer ganzen Länge öfters aber nur stückweise.[3]) Ihr Verlauf wird dann gewöhnlich folgendermaßen beschrieben: Von dem Überrest der Urniere geht der Wolffsche Gang zwischen den Blättern des Lig. latum, parallel mit der Tube bis zur Kante des Uterus, wo er nach unten umbiegt und dem Uterus entlang bis zur Höhe des inneren Muttermundes fortsetzt. An dieser Stelle tritt er in die Uterusmuskulatur hinein,

1) Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 8 (1882).
2) Pollak, Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 52, S. 428.
3) Klein: Verhandlung der deutschen Gesellschaft f. Gyn. VI. Kongr. 1895, S. 735 und VII. Kongr. 1897, S. 163. R. Meyer, Zeitschrift f. Geb. und Gyn., Bd. 46, S. 17. Vassmer, Archiv f. Gyn., Bd. 60, H. 1.

sich allmählich dem Uteruslumen nähernd, so daß er schließlich im unteren Teile der Cervix an der Grenze zwischen dem inneren und mittleren Drittel des Wandquerschnittes angetroffen wird (Vassmer a. a. O.). Er liegt hier nicht immer genau lateral, sondern bald mehr nach vorne, bald mehr nach hinten sich der Medianlinie nähernd, besonders wo er tiefer in die Uterusmuskulatur gelangt ist. Wenn beide Gänge vorhanden sind, liegt zuweilen der eine vor, der andere hinter dem Uteruslumen. Der Gang zeigt hier zahlreiche Ausstülpungen vom Lumen mit Verzweigungen, die am zahlreichsten in der Cervix, spärlicher in der Portio sind, um im oberen Teil der Vagina allmählich zu verschwinden. In der Portio bildet der Gang einen mehr weniger ausgeprägten nach unten konvexen Bogen und geht dann in die Vaginalwand über (R. Meyer[1]). Hier liegt er bald mehr nach vorn, bald mehr nach hinten, in der Regel jedoch ziemlich in die Mitte der seitlichen Vaginalwand, und zwar gewöhnlich in der Muskulatur unmittelbar unter der Schleimhaut (Rieder[2]) um schließlich in dem äußeren Blatt des Hymen oder in dessen freiem Rand zu enden (Meyer[3]).

Auch von dem dritten im Zusammenhang mit dem Genitalstrang stehenden Gange, dem Ureter, hat man in der Vagina Spuren gefunden, und zwar teils als überzählige Ureteren (Conitzer[4]), Baum[5]), teils als Ureter einer verkümmerten Niere mit Übergang in den persistierenden Wolffschen Gang (Tangl[6]).

Von der weiblichen Urethra werden wie von der männlichen durch longitudinale Abschnürung Drüsengänge entwickelt, welche gewissen Teilen der Prostataanlage beim Manne entsprechen (Pallin)[7]. Diese Gänge münden mit ihren relativ

[1]) Über epitheliale Gebilde im Myometrium des foetalen und kindlichen Uterus einschließlich des Gartnerschen Ganges, Berlin 1899, S. 6. — Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Geb. u. Gyn. zu Berlin in Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. 37, S. 328.

[2]) Dieses Archiv, Bd. 96, S. 100.

[3]) Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 46, S. 17.

[4]) Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 32, S. 293.

[5]) Arch. f. Gyn., Bd. 42. [6]) Dieses Archiv, Bd. 118, S. 414.

[7]) Upsala Läkarförenings förhandl Ny följd, Bd. VI, S. 94, auch in Archiv für Anatomie und Physiologie, Anatomische Abteilung, 1901, S. 135.

langen Ausführungsgängen in der unteren Hälfte der Urethra oder an der Seite ihrer Mündung im Vestibulum (Skenes Drüsen, Schüllersche Gänge, paraurethrale Gänge).

Die Scheide soll gewöhnlich keine Drüse besitzen. Die von Henle erwähnten conglobierten Drüsen sind nur Anhäufungen von lymphoidem Gewebe.[1])

Die von v. Preuschen[2]) gesehenen Drüsen — von Vaginalepithel bekleidete Krypten, welche mit fingerförmigen Cylinderepithel führenden Anhängen versehen waren — wurden von Veith[3]) als aberrierende Drüsen aus der Cervix oder der Vulva angesehen, deren Talgdrüsen sie auch sehr ähnlich sind (v. Preuschen).

R. Meyer hat einzelne Kolben beobachtet, welche von der früheren Periode des Embryonallebens herstammen möchten und mit unverändertem Cylinderepithel bekleidet waren, und ebenso will er Sprossen- und Drüsenbildung nachgewiesen haben, welche während der letzten Monate des Foetallebens auftrat und von der tiefen Cylinderzellenlage im Vaginalepithel ausging. Schließlich hat derselbe Forscher ebenso wie Veith Epithelheterotopien, aus der Cervix und dem Vertibulum stammend, gesehen; und in einem Falle, wo bei einem Neugeborenen der Wolffsche Gang in den unteren zwei Dritteln der Vagina persistierte, hat er in dem oberen Drittel der Vaginalwand wie auch außerhalb derselben drüsenähnliche Bildungen gefunden, welche er als Urnierenreste ansieht.

Mit den erwähnten Bildungen — den Wolffschen und Müllerschen Gängen, dem Ureter, den weiblichen Prostatahomologien und den Drüsen der Vagina — dürften die Möglichkeiten der Cystenbildung in der Vagina wenigstens für unsere beiden Fälle erschöpft sein. Das wohlentwickelte Epithel an der Innenseite schließt nämlich die Genese aus Lymphangiectasien, Hämatomen u. dgl. aus.

Schon die Größe unserer beiden Cysten macht ihren Ursprung aus Vaginaldrüsen wenig wahrscheinlich; aber auch die sonstigen Eigenschaften der aus Vaginaldrüsen sicher hervorgegangenen Cysten, berechtigen uns zu diesem Schluß: Sie liegen

[1]) Henle, Eingeweidelehre, II. Aufl., S. 468.
[2]) Dieses Archiv, Bd. 70, S. 117. [3]) Dieses Archiv, Bd. 117.

gewöhnlich oberflächlich in der Schleimhaut, zeigen nicht Muskulatur in ihrer Wand, kommen oft multipel vor, bei zugleich bestehendem unbedeutendem Volumen. Zuweilen sind ein Ausführgang nach der Vagina oder Übergangsformen zwischen Drüsen und Cysten nachweisbar (Davidsohn[1]).

Aber andererseits bringt die Größe der Cysten eine gewisse Schwierigkeit mit, ihren Ausgangspunkt in dem Genitaltraktus zu bestimmen. Gewiß dürften die Entbindungen gleich wie andere mechanische Insulte, die Schwere usw., die Richtung ihres Wachstums kaudalwärts beeinflußt haben; ja, man kann nicht eine durch diese Momente bewirkte wahre Dislokation der ganzen Cyste ausschließen.

Jedoch mag es wohl berechtigt sein, die Cyste im Fall 1 als der vorderen Vaginalwand angehörig zu betrachten, und diese Lage läßt an die Ureterencysten, die Urethralcysten und die Cysten aus dem Wolffschen Gange denken.

Die kleineren Urethralcysten gehen gewöhnlich von den Schleimdrüsen der Urethra aus; aber mit Kenntnis der den Schleimhäuten der Harnwege eigenen Disposition zu Epithelienproliferation, die sogar zu echten Drüsen Ursprung geben kann (Aschoff[2]), dürfte man mit der Möglichkeit rechnen, auch Proliferationscysten hier zu bekommen (Vestberg[3]). Hier handelt es sich jedoch nur um die größeren Urethralcysten — hühnerei- und gänseeigroße solche Cysten sind früher beschrieben worden (Englisch, de Bary[4]) — und diese werden gewöhnlich auf die weiblichen Prostatahomologien zurückgeführt. Durch Obliteration des Ausführungsganges, z. B. durch Abknickung, Anhäufung von Zellen oder Blut im Lumen u. dgl. entstehen Retentionscysten, welche die Vaginalwand hervorbuchten und so als Scheidencysten imponieren. Wenn die Cyste durch ein Trauma, z. B. bei der Geburt, im Verhältnis zur Umgebung disloziert wird und ihren Zusammenhang mit der Urethra verliert, dürfte eine derartige Auffassung um so leichter sein. Die Wanddicke derartiger Cysten wechselt sehr und kann außer Bindegewebe auch glatte Muskulatur enthalten,

[1]) Archiv f. Gyn., Bd. 61, Heft.2. [2]) Dieses Archiv, Bd. 138.
[3]) Flensburg u. Vestberg, Nord. Med. Archiv, Bd. 30, Nr. 24.
[4]) Referat nach Flensburg u. Vestberg, a. a. O.

welche wie das Epithel und die übrigen Wandteile proliferieren zu können scheint (Vestberg). Das vielfach wechselnde Epithel in den Cysten und den Organen, aus welchen ihre Genese herzuleiten ist — z. B. ein- oder mehrschichtiges Cylinderepithel in den Drüsen, dasselbe oder Pflasterepithel in den Ausführungsgängen (Aschoff, Oberdieck[1]) — macht es nicht zulässig, aus diesem Gesichtspunkte derartige Cysten von anderen in dieser Gegend vorkommenden zu unterscheiden. Das einzige Moment, welches gegen die Annahme einer Genese aus den Urethraldrüsen zu sprechen scheint, ist die Beschaffenheit des Cysteninhaltes: „wahrscheinlich nicht eine Retentionscyste (Mangel an Mucin)".

Ein normaler oder überzähliger Ureter kann, wie an anderen Stellen in der Vagina, auch in der Nähe vom Orif. ext. urethrae münden (Conitzer[2], Baum[3]); eine daraus hervorgehende Cyste könnte also in der vorderen Vaginalwand sich entwickeln.

Daß auch die Cysten der Ureteren der obengenannten Epithelproliferation der Schleimhaut der Harnwege ihre Herkunft verdanken können, ist sicher bewiesen (v. Limbeck, Lubarsch, Aschoff[1]); dies gilt aber nur von den kleineren Cysten, während die größeren wahrscheinlich durch die Obliteration des Ureters entstehen. Die beste Stütze für die Uretergenese wäre also ein gegen die Nierengegend sich fortsetzender Gang (Watts[4], Conitzer[2], Orthmann[5]). Dies war in unserem Fall 1 nicht nachzuweisen. Da weiter die Anzahl von Cysten aus einem obliterierten Ureter klein ist und unter ihnen keine von bedeutender Größe, so ist es recht unwahrscheinlich, daß die Cyste im Fall 1 eine derartige Genese haben sollte, wenn man auch annähme, daß die Verbindung nach oben hier obliteriert wäre. Das Epithel, der Cysteninhalt und die Wandbeschaffenheit lassen uns wie gewöhnlich im Stiche.

Was dann die eventuelle Genese aus einem Wolffschen Gang betrifft, so dürfte auch diese in unserem Fall 1 möglich sein. Wie oben gesagt, liegt der persistierende Wolffsche

[1]) Referat nach Flensburg u. Vestberg, a. a. O. S. 38.
[2]) Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 32. [3]) Archiv f. Gyn., Bd. 42.
[4]) Am. Journ. of Obst., 1881, S. 848.
[5]) Zentralbl. f. Gyn., XVII, S. 135.

Gang nicht immer genau lateral. Dies dürfte mit der Rotation der Müllerschen und Wolffschen Gänge zusammenhängen. In der Höhe des kephalen Teils der Urniere liegt der Wolffsche Gang medial vom Müllerschen Gang, während im Genitalstrang der Müllersche sich um den Wolffschen gedreht hat, und nachdem er erst voran passiert hat, liegt er jetzt median. Ein Übermaß oder eine Hemmung dieser Drehung führt mit sich, daß die Reste der Wolffschen Gänge bald mehr nach vorne, bald mehr nach hinten liegen.[1]) Diese Rotation kann bei Uterus duplex an den Plicae palmatae studiert werden; diese werden nämlich in den beiden Uterushälften entwickelt und ihre Lage wird durch die Drehung mehr weniger lateral (L. Pick[2]).

Bei gewissen Säugetieren, z. B. Katze (v. Preuschen, Rieder[3]), Kalb (Rieder[3]), wo die Wolffschen Gänge nahe am Orif. urethrae ext. münden, liegen sie in der vorderen Vaginalwand, wo sie auch beim Menschen angetroffen worden sind (Dohrn[4]).

Die persistierenden Wolffschen Gänge sind gewöhnlich mit Cylinderepithel bekleidet (mit Cilien: v. Maudach[5]), zeigen aber in der Vagina ab und zu ein geschichtetes Pflasterepithel (R. Meyer[6]), welches zuweilen vom Epithel an der Hymenalmündung durch eine Strecke mit Cylinderepithel geschieden ist. Die Cysten aus diesem Teil des Ganges können also die eine oder die andere Art Epithel führen. Es ist sogar behauptet worden, daß das gleichzeitige Vorkommen beider Epithele für die Genese aus dem Wolffschen Gange sprechen. Das Pflasterepithel könnte dann von der Mündung in der Vagina hereingewuchert sein, um, als diese geschlossen wurde, die Wand der entstandenen Cyste teilweise auszutapezieren (Baumgarten[7]). Nach R. Meyer ist eine solche Annahme jedoch nicht notwendig.

Nachdem der persistierende Wolffsche Gang wie oben gesagt in die Uteruswand eingetreten ist, verliert seine Muscularis bald ihre Anordnung zu einer inneren longitudinalen,

[1]) Meyer, Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 37, S. 328.
[2]) Archiv f. Gyn., Bd. 57, S. 596. [3]) Dieses Archiv, Bd. 96, S. 100.
[4]) Dieses Archiv, Bd. 70, S. 117. [5]) Dieses Archiv, Bd. 156.
[6]) Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 46, S. 17.
[7]) Dieses Archiv, Bd. 107, S. 528.

mittleren circulären und einer äußeren longitudinalen Lage glatter Muskelzellen (vgl. vas deferens) und auch die Grenze gegen die Uterusmuskulatur wird verwischt (Vassmer). Einige Forscher haben jedoch eine longitudinale Schicht bis in die Vagina verfolgt (Rieder). Auch wenn diese Lagerung in der Wand des ganzen Ganges durchgeführt und für denselben typisch wäre, dürfte sie jedoch nur für die Ursprungsbestimmung kleinerer Cysten wertvoll sein; denn durch den Zuwachs der Cyste tritt eine Verschiebung der Schichten ein, so daß die Wandstruktur regellos wird, wie in unseren beiden Fällen.

Welche von den beiden Möglichkeiten — den weiblichen Prostatahomologien oder dem Wolffschen Gange — in unserem Fall 1 die wahrscheinlichste ist, mag dahingestellt bleiben.

Nicht leichter ist die Deutung der Cyste im Fall 2. Unter Hinweisung auf das oben Gesagte dürften hauptsächlich die Müllerschen und Wolffschen Gänge hier in Frage kommen können.

Die Vagina entsteht wie bekannt aus den Endteilen des Müllerschen Ganges, die zu einem soliden Zellzapfen zusammenwachsen; durch Zerfall der zentralen Zellen des Zapfens entsteht ein Lumen und die Vagina hat also vom Hause aus geschichtetes Epithel (Nagel[1]). Bleibt die Zusammenwachsung ganz oder teilweise aus, so tritt eine Verdoppelung des Genitaltraktus ein; diese kann sogar nur die Vagina treffen und so erklärt sich die Genese der Cysten des Müllerschen Ganges.

Es mag in diesem Zusammenhang an den Fall von Fromme[2] erinnert werden: Bei einem Uterus bicornis wurde die Scheide kephal von einem mit Pflasterepithel bekleideten Kanal repräsentiert, der sich aber kaudal in mehrere Zweige aufteilte, welche bis an die wohlentwickelte Vulva verfolgt werden konnten. Die Lage dieser Cysten braucht also nicht streng lateral sein, wie vorher angenommen wurde.

Das Epithel der Vagina kann auch sehr variieren, wie es in drei Fällen von Haematocolpos nachgewiesen wurde: in einem

[1]) Veit, Handbuch d. Gyn., Bd. 1.
[2]) Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 54.

Falle war die Vagina mit Cylinderepithel bekleidet. in einem anderen trug es sogar Cilien und in einem dritten wurde geschichtetes Pflasterepithel angetroffen.[1])

Indessen kann wie oben erwähnt auch in den Wolffschen Gängen und den aus diesen hervorgegangenen Cysten geschichtetes Pflasterepithel vorkommen; die Papillenbildung kommt in unserem Fall 2 wie gewöhnlich bei dieser Art Epithel vor. Das Aussehen der Cystenflüssigkeit gibt ebensowenig einen Anhalt. Auch der braunschwarze, an altes Blut erinnernde Inhalt, der zuweilen als Charakteristicum der Cysten des Müllerschen Ganges angesprochen wurde, kann ja eine ganz andere Genese — z. B. traumatische — haben und also auch in anderen Cysten vorkommen.[2])

Die der Vagina zugekehrte Wand der Cyste war trotz der Ausdehnung sogar dicker als eine normale Scheidenwand, und wenn man auch der oben genannten Schichtung der Muskulatur Rechnung trägt, dürfte gewiß die eine Hälfte derselben der Cyste zugehörig angesehen werden können. Hätte man die Cyste bei einer Sektion gefunden, so wäre auch die laterale Wand der vollständigen Untersuchung zugänglich und sicherer Auskunft zu bekommen; jetzt ist es nicht möglich, aus ihrer Beschaffenheit irgendwelche Schlüsse über die Genese zu ziehen.

Die oben erwähnten von Meyer nachgewiesenen Urnierenreste sind wahrscheinlich mit dem Paroophoron gleichzustellen; von diesem Organe entstehen zuweilen kleine Flimmercysten, die aber außer ihrer Lage in der Nähe der Vaginalwand nur wenige Berührung mit unserem Falle haben.

Herrn Professor C. Y. Sundberg, der die Ausführung meiner Untersuchung durch sein Entgegenkommen bewirkt hat, beehre ich mich, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Fig. Ia. Die Cyste im Fall 1 in situ. Die Urethralmündung gut sichtbar.

Fig. Ib. Ein Durchschnitt der Cystenwand nahe bei der Amputationsstelle (Leitz. Obj. I, Ocul. I). a) Die Schleimhaut der Vagina. b) Die glatte Muskulatur der Wand. c) Das Epithel der Innenseite.

[1]) C. Ruge, Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 8, S. 413.

[2]) Freund, Zeitschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 1, S. 242.

Fig. IIa. Die Cyste im Fall 2 in situ; rechts Portio.

Fig. IIb. Durchschnitte der Cystenwand gegen die Vagina (zusammengestellt). (Leitz. Obj. I, Ocul. I.) 1a Die Schleimhaut der Vagina (epidermisiert!). 1b Die glatte Muskulatur der Wand. 2a Das Epithel an der Innenseite der Cystenwand mit Bindegewebe und Papillen (2b) darunter.

IV.

Über einen Fall von Athyreosis und vikariierender Zungenstruma.

(Aus dem Pathologischen Institut in Königsberg.)

Von

Ernst Ungermann,

II. Assistenten am Institut.

Zu den selteneren Geschwülsten der Zungenwurzel gehören die Tumoren, welche ihren Ursprung der Schildrüsenanlage verdanken. Von den spärlichen bekannten Fällen dieser Art ist nur ein kleiner Bruchteil Gegenstand der anatomischen Untersuchung gewesen; die meisten Beobachtungen wurden von chirurgischer Seite gemacht. Da nun die bisherigen Untersuchungen dieser Zungengrundgeschwülste interessante Befunde ergaben, von denen auch für die Lehre von der Entwicklung der Thyreoidea weitere Klärung erwartet werden könnte, so sei es mir gestattet, über einen Fall zu berichten, der im Pathologischen Institut zu Königsberg zur Beobachtung gelangte und von den bisher beschriebenen durch einige bemerkenswerte Eigenheiten abweicht.

Unser Zungentumor scheint mir nach Durchsicht der Literatur der dreißigste zu sein, der zur Beschreibung kommt. Den ersten Fall veröffentlichte Hickman im Jahre 1869. In der Folge wurden von den Chirurgen Deutschlands, Englands und Amerikas zwölf operativ entfernte Tumoren beschrieben und von Staelin ein weiterer anatomisch untersucht. Alle diese bis 1897 veröffentlichten Fälle faßte A. v. Chamisso de Boncourt unter Hinzufügung einer eigenen Beobachtung in einer vollständigen Monographie zusammen. Seit 1897 konnte

Aschoff die anatomische Untersuchung eines weiteren Tumors ausführen, Erdheim über den genauen Befund bei vier, Meixner und Dieterle bei je einem neuen Falle berichten. Auch von chirurgischer Seite liegen sieben weitere Beobachtungen vor, je zwei von Watson und Benjamins, je einer von Onodi, Hauszel und Meixner.

Ich gebe zunächst die Darstellung des von uns beobachteten Falles, um später eine Übersicht über die anderen Beobachtungen, einen Vergleich zwischen den einzelnen und schließlich eine Beurteilung derselben vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkte folgen zu lassen.

Wir beobachteten die Zungenstruma bei einem dreißigjährigen Manne, der sich in der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik der Resektion des rechten tuberkulösen Hüftgelenks unterzogen hatte und bald nach der Operation verstarb. In der Anamnese des Patienten findet sich keine Angabe, die auf den Zungentumor bezug hätte, auch ist derselbe der klinischen Beobachtung entgangen. Der Patient hat demnach von der Zungengrundgeschwulst zum wenigsten keine Beschwerden gehabt.

Aus dem Protokoll der am 29. XI. 1906 vorgenommenen Sektion (Herr Professor Dr. Beneke, Sektionskurs) sei folgendes hervorgehoben.

J. F. 30jähriger Arbeiter. Mittelgroße männliche Leiche. Körperbau schmächtig, normal proportioniert. Haut sehr blaß, graubraun verfärbt, besonders an Gesicht, Händen und Bauchdecken. An der Schleimhaut des Gaumens zahlreiche stecknadelkopfgroße braune Flecken. Über der rechten Hüfte eine frische Operationswunde, daneben eine alte Narbe mit weit in die Tiefe führender bleistiftdicker Fistel. Herz von normaler Größe, an den Aortenklappen frische warzige Exkreszenzen; die rechte und linke Aortenklappe an den Schließungsrändern fest verwachsen.

Linke Lunge stark gebläht, hellrot, an der Spitze narbige Einziehungen über einem haselnußgroßen derben Herd. Die rechte Lunge zeigt ältere Adhäsionen und einen bohnengroßen, scharfzackigen, einem verkästen Herde entsprechenden Stein im Unterlappen.

Die Nebennieren sind bis auf einige erbsengroße Reste zerstört, die im Zentrum einen kreidigen Inhalt aufweisen und dunkelbraune Randzonen zeigen. Im übrigen sind die Abdominalorgane ohne Besonderheit.

Tonsillen und Rachenwand normal. Zungengrund tumorartig vorgewölbt, vollständig glatt, blaßgrau. Beim Einschneiden zeigt sich ein

kastaniengroßer colloidhaltiger Knoten dicht hinter dem Foramen coecum. Die am Schildknorpel gesuchte Thyreoidea ist nicht vorhanden. Im übrigen findet man an den Halsorganen nichts Besonderes. Sektionsdiagnose: Resektion des rechten Hüftgelenkes. Morbus Addisoni. Allgemeine Anämie; geheilte Tuberkulose beider Lungenspitzen; Nebennierentuberkulose mit Verkäsung. Endocarditis verrucosa aortae subchronica. Versprengung der Thyreoidea an die Zungenwurzel.

Zur Untersuchung liegen die in 5 prozentiger Formalinlösung aufbewahrten Halsorgane vor.

Der Zungengrund wird von einem sich halbkuglig vorwölbenden Tumor eingenommen, welcher 21 mm in der Länge und ebensoviel in der Tiefe mißt. Die Geschwulst beginnt dicht hinter der Spitze des von den Papillae circumvallatae gebildeten Winkelzuges. Über das Verhalten des Foramen coecum läßt sich leider keine Angabe machen, da dasselbe bei der Sektion mit einer flachen Scheibe der Geschwulst excidiert wurde und verloren gegangen ist. Makroskopisch war am Foramen coecum keine Abweichung, keinerlei Cysten- und Knotenbildung bemerkbar.

Der Tumor erhebt sich vorne in sanfterem Anstieg, um 7 mm vor der Epiglottis, mit der er nirgends verwachsen ist, ziemlich steil abzufallen. Seine Längsachse liegt in der Mediane, seine höchste Erhebung etwas nach links von der Mittellinie. Seitlich erstreckt sich die Geschwulst bis zum Rande der Zunge, in die ihre gleichfalls steil abfallenden Seitenhänge übergehen. Von hinten her setzen sich beiderseits die Plicae glossoepiglotticae an ihren hinteren Rand an.

Die Geschwulst ist mit einer unverletzten, doch stark verdünnten Schleimhaut bedeckt, die ganz glatt ist und das Innere des Tumors bläulich durchschimmern läßt. Unter der Schleimhaut ziehen einige breite Venenstämme hin. Die Balgdrüsen fehlen über der Kuppe des Tumors gänzlich; sie finden sich erst an den abfallenden Flächen in Gestalt flacher, verbreiteter, weißlicher Ringe um feine zentrale Grübchen ein. Erst in den tieferen Teilen werden sie wieder kräftig, um schließlich besonders große Dimensionen zu erreichen und die Fossae glossoepiglotticae zum Teil auszufüllen. Die Rachenwand erscheint normal, die Tonsillen 1 cm lang, wenig zerklüftet, der vordere Teil der Zunge zeigt durchaus normale Verhältnisse.

Auf dem Schnitt durch das gehärtete Präparat hebt sich das Tumorgewebe durch seine dunkelbraungraue Farbe und leicht diaphane Beschaffenheit deutlich von dem umgebenden Gewebe ab. Der Tumor dringt kugelförmig in die Muskulatur vor und ist mit derselben fest verwachsen. Auch sieht man Züge des Nervus lingualis in sein Gewebe eindringen. Eine bindegewebige Kapsel, die seine Circumferenz umschlösse, ist kaum entwickelt; doch wird durch das atrophische plattgedrückte Gewebe der Nachbarschaft gewissermaßen eine einheitliche Hülle um die Geschwulst gebildet. Von dieser faserigen Scheide strahlen zarte Bindegewebszüge in den Tumor aus, die sich mit einem zweiten System ähnlicher von dem

dichteren weißlichen Zentrum der Geschwulst ausgehender Bindegewebsfasern zu einem feinen Netzwerk verflechten.

Die Maschen dieses Netzes sind wiederum durch feinste Bindegewebszüge in kleinere Felder geteilt, die mit zarten, einen durchscheinenden graugelben Inhalt aufweisenden Kügelchen gefüllt sind. Diese Bläschen sind um so kleiner, je reichlicher das Bindegewebe entwickelt ist, also am kleinsten im Zentrum und an der Peripherie, übrigens auch in den vorderen Teilen des Tumors, in denen das Bindegewebe mehr vorherrscht als weiter hinten.

Von unten präpariert zeigt sich, daß die Geschwulst das Zungenbein nicht nur nicht erreicht, sondern sogar noch durch eine 0,75 cm dicke Schicht der Zungenmuskulatur von ihm getrennt ist. Zungenbein und Zungenmuskeln sind sehr stark entwickelt, letztere im übrigen normal. Die Arteria lingualis sendet von unten her beiderseits drei starke Äste in die Zungengeschwulst hinein. Die Cartilago thyreoidea hat eine ganz abweichende Gestalt; ihre beiden Teile sind sehr niedrig, dabei breit, fast plan und stoßen unter sehr stumpfem Winkel zusammen; das Pomum Adami ist sehr gering entwickelt. Auch der Ringknorpel ist niedriger und breiter als sonst. Die Form des Larynx weicht demnach auffallend von der Norm ab, offenbar weil der Seitendruck durch die normal wachsende Schilddrüse fehlte. In den Kehlkopfknorpeln besteht nirgends eine Andeutung beginnender Verknöcherung. Die Epiglottis ist normal, ebenso das Kehlkopfinnere und alle Muskeln. Nirgends ist etwas von submucös versprengten Keimen zu bemerken.

Die normale Thyreoidea fehlt vollständig; der Ring- und Schildknorpel liegen nur von etwas Bindegewebe bedeckt frei da. Dagegen sieht man linkerseits am unteren Rande des Ringknorpels, der Mitte des unteren Randes des M. cricothyreoideus angelagert, ein erbsengroßes, rundliches, graues Knötchen. Rechterseits ist an der entsprechenden Stelle im Fettgewebe nichts Ähnliches zu finden. Dagegen sieht man hier etwas hinter und unter dieser Stelle ein Fettgewebsläppchen, das im Zentrum ein elliptisches graurotes Gewebe von drüsenartiger Beschaffenheit zeigt. Auch links findet man 0,6 cm unterhalb des zuerst beschriebenen Körperchens ein ovoides graues Knötchen. Sonst enthält das reichliche neben der Trachea gelegene Fettgewebe nichts Auffälliges mehr; auch an der Thymus ist nichts Abnormes wahrzunehmen.

Die Gefäße des Halses sind an dem vorliegenden Präparate nicht erhalten, es läßt sich nur feststellen, daß auch die Verzweigungen der großen Äste, die vom Truncus thyreocervicalis und der Arteria carotis externa zur Schilddrüse ziehen, vollkommen fehlen. Zu dem erbsengroßen Körperchen links neben dem Ringknorpel zieht von oben her ein feines Gefäßchen, über dessen Ursprung sich jedoch nichts Bestimmtes aussagen läßt.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde aus dem Zungentumor, um das Präparat zu erhalten, eine quer durch seine Kuppe gelegte Scheibe

herausgeschnitten, die dem bereits vorhandenen Defekte wurzelwärts anlag. Dieselbe wurde wie alle neben der Trachea gelegenen Körperchen und verdächtigen Fettläppchen in Paraffin eingebettet und an 5—8 μ dicken Schnitten untersucht.

Der am Zungentumor erhobene Befund war folgender:

Der Tumor wird von der Zungenschleimhaut durch eine zarte Bindegewebslage getrennt. Nirgends steht er mit ihrem Epithel in direkter Berührung. Dieses besteht aus mehreren Schichten unten mehr kubischer, oben abgeplatteter Zellen. Die Submucosa bildet nur wenige flache Papillen und enthält zahlreiche zum Teil plattgedrückte und erweiterte Venenstämme. An den seitlichen abfallenden Flächen nimmt das Epithel an Dicke zu, die Papillen werden reichlicher, größer, und es finden sich unter der Schleimhaut flache schmale Infiltrate von Rundzellen ein, die vom Epithel durch kein Bindegewebe getrennt sind und im Zentrum einen mit Plattenepithel ausgekleideten Hohlraum aufweisen, der mit der Zungenoberfläche durch einen kurzen epithelialen Kanal verbunden ist; atrophische Balgdrüsen. Diese Gebilde erreichen in den tieferen Partien der Seitenflächen erhebliche Mächtigkeit. Ferner liegen in der Submucosa, weiter unterhalb, dem Zungenrande etwa entsprechend eine Anzahl von Drüsen, die von dem eigentlichen Geschwulstgewebe überall scharf gesondert sind. Diese Drüsen bestehen aus Schläuchen, die mit großen, blassen, dicht gedrängten, infolge ihrer Höhe nur ein kleines Lumen freilassenden Epithelzellen mit relativ kleinem, an der Zellbasis liegendem Kern ausgekleidet sind. Schließlich sieht man in der Submucosa auch größere und kleinere mit zylindrischem Epithel ausgekleidete Drüsenausführungsgänge, deren Inhalt teilweise blau gefärbt ist.

An der unteren Circumferenz zeigt der Tumor eine durchaus unscharfe Begrenzung. Es besteht wohl in seiner Umgebung eine leichte Vermehrung des Bindegewebes, ohne daß jedoch von einer abschließenden Kapsel die Rede sein könnte. Vielmehr sieht man, wie kleine Gruppen von Geschwulstgewebe zwischen die Fasern des benachbarten Bindegewebes und weiterhin in die Zungenmuskulatur vordringen, so daß einerseits einzelne Follikelgruppen ganz in Muskelgewebe eingebettet sind und anderseits Muskelfasern allseitig von Tumorgewebe umgeben im Inneren desselben liegen. An andern Stellen bilden gerade verlaufende Muskelfasern auf weite Strecken die scharfe Grenze der Geschwulst, und es hat den Anschein, als ob das Tumorgewebe in seinem Vordringen vor den Muskelfasern länger Halt machte. Doch sieht man dann wieder eben an diesen Stellen, durch vier bis fünf Muskelfasern von dem Hauptknoten getrennt, junge Follikelgruppen in den Muskelinterstitien. Die ins Innere des Tumors gelangten Muskelfasern sind größtenteils zu schmalen, keine Querstreifung mehr zeigenden Fasern degeneriert.

Der Tumor selbst hat einen maschigen in den verschiedenen Teilen wenig differenten Bau. Das Gerüst dieses Maschenwerks wird von Bindegewebszügen gebildet, die von der Peripherie, der Submucosa und dem

Perimysium her bis zum Zentrum des Knotens ziehen, wo sie sich in ein feines Netzwerk von dichten, zarten, die Kapillaren umspinnenden Bindegewebsfasern auflösen. Durch diese Septa wird der Tumor in Kammern zerlegt, welche durch feinere Bindegewebsfasern in kleinere und immer kleinere Felder geteilt werden und mit größeren und kleineren Drüsenfollikeln erfüllt sind.

Diese Follikel werden von einer einfachen oder auch mehrfachen Schicht bald mehr platter, bald höherer, mehr kubischer Epithelzellen begrenzt; mehrschichtig und kubisch ist das Epithel in den kleineren Follikeln, flach und plattgedrückt in den größeren. Das Protoplasma der Epithelzellen ist unscharf begrenzt, die Kerne ziemlich gleich groß, rundlich oval, mit deutlichem dunkleren Chromatingerüst. Die Hohlräume, welche von diesen Zellen umschlossen werden, sind von sehr wechselnder Größe; in keinem Gebiete ist eine bestimmte Größe vorherrschend. Die größten Follikel sind noch in der mittleren Zone zwischen Zentrum und Peripherie zu finden; ihr Durchmesser beträgt mitunter das zwei- bis dreihundertfache der sie auskleidenden Epithelien. Die Form der Follikel ist im allgemeinen eine rundliche. Doch sieht man an der Peripherie des Tumors vielfach auch ovale, an beiden Enden spitz zulaufende Drüsenräume, die sich gleichsam der Gestalt der Bindegewebslücken angepaßt haben oder durch den Druck des expansiv wachsenden Tumors abgeplattet wurden. Die Follikel sind scharf voneinander gesondert. Nur selten kommunizieren zwei benachbarte miteinander; es handelt sich dabei immer um größere Räume, von deren Zusammenfließen in der Regel noch zwei von der gemeinsamen Wand einander entgegenziehende bindegewebige, mit Epithel belegte Sporen sprechen. Außer diesen Vorsprüngen im Lumen der Follikel gibt es noch eine andere Form solcher; es sind dies Epithelzellstränge, die, von einem feinen Bindegewebsfaden gestützt, weit vorragen, am Ende meist etwas kolbig angeschwollen und leicht papillär gezackt. Eine weitere Entwicklung dieser Epithelzüge scheinen mir solide Zellbalken darzustellen, die quer durch das Lumen eines Follikels ziehen und damit von dem großen Hohlraum einen kleineren absondern. Eine andere Form der Follikelneubildung stellt sich unter dem Bilde dar, daß innerhalb der mehrschichtigen Epithelwand eines Drüsenbläschens ein Lumen durch Auseinanderweichen der Zellen sich ausbildet. Derartige Vorgänge sieht man besonders im Zentrum des Tumors, da, wo die großen cystischen Follikel dicht aneinanderliegen. Hier beobachtet man öfter, wie die eine Seite der Wand eines Drüsenlumens, die ein mächtiges Zellager darstellt, in eine größere Anzahl junger Follikel sich auflöst, während die andere einschichtig bleibt. Im Gegensatz dazu herrscht an der Peripherie und in den Teilen des Zentrums, wo das Bindegewebe stärker prävaliert, eine Wucherungsform vor, die sich folgendermaßen darstellt.

Man sieht im Bindegewebe Kolonien von Follikeln, die sich durch ihre geringe Größe als neugebildete kennzeichnen; sie sind umgeben von soliden Epithelinselchen, die entweder schon eine ringförmige Anordnung

der Zellen aufweisen oder aus drei bis vier unregelmäßig zusammenliegenden Zellen gebildet werden. Als eine letzte, seltener zu beobachtende Wucherungsform sind wohl jene Bilder zu deuten, an denen man bemerkt, wie von der Wand eines größeren Follikels ein kleines Epithelbläschen nach außen sich vorwölbt.

Der Inhalt dieser Drüsenräume ist in allen völlig gleichartig: eine homogene glasige Substanz, die sich in den meisten Follikeln etwas von ihrer Wand zurückgezogen hat und an der Peripherie rundliche Lücken zeigt, die, wenn sie groß und zahlreich sind, zusammenfließen und dem Inhalt eine strahlig-zackige Form verleihen. In dem colloiden Material sieht man häufig rundliche schattenhafte Gebilde, offenbar Reste von Zellen; seltener sieht man einzelne noch gut gefärbte Kerne.

Das Bindegewebe zwischen den Follikeln enthält zahlreiche große Gefäße; in den unteren Teilen des Tumors sieht man darin auch einige Nervenfasern. Daneben finden sich spärliche unregelmäßige langgestreckte Räume, die größtenteils leer, stellenweise auch Colloidtröpfchen enthalten und mit wenigen ganz flachen Zellen ausgekleidet sind. Derartige cystisch erweiterte Räume sieht man nicht selten auch in der Submucosa; sie sind wohl als Lymphspalten anzusehen.

Füge ich noch das negative Ergebnis hinzu, daß in der Geschwulst nirgends Bilder von Kanälen zu sehen sind, die an Drüsenausführungsgänge erinnern, so wäre wohl das mikroskopische Bild des Zungentumors gegeben.

Die histologische Untersuchung des erbsengroßen Körperchens vom unteren Rande des linken M. cricothyreoideus ergab ein überraschendes Resultat. Das Körperchen war für eine Glandula parathyreoidea gehalten worden, der es nach Größe, Form und Lage entsprach. Es zeigte sich nun, daß sein Gewebe dem des Zungentumors sehr ähnlich sei. Das mikroskopische Bild ist folgendes: das Fettgewebe, in welches das rundliche Körperchen eingebettet ist, wird durch zahlreiche Bindegewebszüge in Felder geteilt; in dem Bindegewebe liegen viele arterielle und venöse Gefäßlumina. Das Körperchen selbst besteht aus locker verbundenen Gruppen von Drüsenfollikeln, von denen einige ziemlich isoliert im Fettgewebe der Umgebung des Knötchens liegen. Die einzelnen Drüsenfollikel sind sehr verschieden groß; einige messen im Durchmesser das fünfundsiebzig- bis hundertfache der sie auskleidenden Epithelzellen. Die größte Zahl der Follikel ist klein und besteht aus einer Anzahl kubischer Epithelzellen, die in dichter Zusammenlagerung um ein kleines zentrales Lumen angeordnet sind. Daneben sieht man zahlreiche rundliche solide Zellnester, bestehend aus wenigen dichtgedrängten Epithelien vom selben Charakter. Stellenweise liegen ganze Reihen gleichgroßer Follikel zwischen stärkeren, meist eine Strecke weit parallel verlaufenden Bindegewebszügen. Die größeren Follikel konfluieren mitunter. Auch an diesem Knötchen sieht man an Stellen, wo das Bindegewebe vorherrscht, in diesem Kolonien jungen Drüsengewebes mit kompakten oder schon

ein zentrales Lumen zeigenden Epithelhaufen. Die Lumina der Follikel sind größtenteils leer; nur die größeren Drüsenräume sind mit einem colloidalen Material gefüllt, das sich dem in den Follikeln des Zungentumors enthaltenen sehr ähnlich verhält, nur zeigt es in fast allen Räumen einen dichteren, dunkler färbbaren zentralen Kern und eine Andeutung von Schichtung des übrigen Materials. Die colloidführenden Follikel liegen oft in gesonderten Gruppen zusammen. In dem die Follikel trennenden Bindegewebe findet sich nirgends eine Fettzelle, dagegen führt es reichliche Gefäße, besonders starke Arterien; nirgends sieht man eine Anhäufung der Epithelzellen zu großen, lockeren, soliden Nestern.

Obwohl dieses Bild schon beim ersten Anblick den Eindruck echten Schilddrüsengewebes machte, so entstand doch der Zweifel, ob es sich nicht nur um ein folliculär gebautes Epithelkörperchen, um eine Glandula parathyreoidea handele. Doch diese Größe der Follikel, ihre Anordnung zu mehr oder weniger isolierten Gruppen, das gänzliche Fehlen von soliden Zellkomplexen und Fettgewebe, wie sie für die weiter unten zu beschreibenden Epithelkörperchen so charakteristisch sind, kurz, das in allen Teilen von diesen so gänzlich verschiedene, dagegen dem Aussehen des Zungentumors so nahe stehende Bild, ließ keine andere Deutung zu, als die, es handele sich um echtes Thyreoideagewebe.

Bemerkenswert erscheint mir noch, daß sowohl im Zungentumor wie auch in dem kleinen Körperchen die Wucherungsbilder des Drüsenparenchyms so reichlich vertreten und in beiden Geweben in annähernd gleichem Sinne entwickelt sind, obwohl doch das Parenchym des kleinen Organs dem des Zungentumors in funktioneller Hinsicht gewiß nicht gleichwertig ist.

Die beiden rechts und links von der Trachea ins Fettgewebe eingebetteten Körperchen zeigten mikroskopisch dasselbe, von dem des Zungentumors und des eben beschriebenen Knötchens gänzlich verschiedene Bild. Das rechte Körperchen hat die Größe und Gestalt eines Roggenkorns, das linke ist etwas kürzer und plumper. Sie bestehen aus dichtgelagerten großen meist polygonalen Zellen mit großen rundlichen bis ovalen Kernen, die bläschenförmig hell erscheinen und ein ziemlich grobes Chromatingerüst aufweisen. Die Zellgrenzen sind eben sichtbar. In den zentralen Teilen des Organs liegen die Zellen in unscharf begrenzten, meist rundlich-eckigen Haufen beisammen, die durch sehr zarte Bindegewebszüge getrennt sind. An der Peripherie dagegen sind die Zellen zu radiär gerichteten, meist aus zwei Schichten bestehenden Balken angeordnet, die stellenweise durch querverlaufende Bindegewebsbündel in kleine follikelartige Gruppen ohne Lumina zerlegt werden. Die Körperchen sind sehr reichlich von weiten Kapillaren durchzogen, in deren Umgebung das Bindegewebe stärker entwickelt ist. Das die Epithelkörperchen umgebende Fettgewebe hat sich von ihnen etwas zurückgezogen, so daß um die beiden Organe ein schmaler Raum entsteht, in den sie an einem Stiel von Fettgewebe hineinhängen. Dieses Fettgewebe des Stieles dringt

in zusammenhängender Masse ziemlich tief ins Innere der Körperchen vor; aber auch außerhalb dieses Fettgewebskomplexes liegen in ihnen zahlreiche Fettzellen, einzeln oder in kleinen Gruppen unregelmäßig durch das Parenchym zerstreut. Sie nehmen etwa den dritten Teil des Rauminhaltes jedes Epithelkörperchens ein. In der Umgebung beider Organe, besonders des mit vielem umgebendem Gewebe untersuchten rechten, findet sich nirgends eine Andeutung irgendwelcher cystischer Bildungen.

Die übrigen histologisch untersuchten Gewebsstückchen aus der Nähe der Trachea zeigten nur ein von Fettzellen sehr reichlich durchsetztes Bindegewebe ohne eine sonst auffallende Beimischung.

Fassen wir die wichtigsten Punkte des von uns erhobenen Befundes zusammen.

Bei der Sektion eines 30 jährigen Mannes wird bei im übrigen normalen Halsorganen das Fehlen der Thyreoidea an mormaler Stelle bemerkt; dafür sitzt am Zungengrunde dicht hinter dem Foramen coecum ein kastaniengroßer rundlicher Tumor, der mit dem Nachbargewebe fest verwachsen ist. Neben der Trachea werden links zwei, rechts ein drüsiges Körperchen gefunden. Der Zungentumor besteht aus Schilddrüsengewebe, das eine mäßige Colloidentartung aufweist. Das Drüsenparenchym befindet sich in lebhaftester Funktion und zeigt in allen Abschnitten eine sich durchaus im physiologischen Bilde haltende Progredienz, die an der unter Circumferenz des Tumors zu einer diffusen Verbindung mit der Zungenmuskulatur und Schädigung ihrer Fasern durch den Wachstumsdruck geführt hat. In der Gegend des linken Seitenlappens der Thyreoidea ein erbsgroßes Knötchen, das aus Schilddrüsengewebe besteht, welches die Zeichen einer mangelhaften Funktion, jedoch auch die einer bedeutenden Wucherung des Parenchyms aufweist. Unterhalb dieses Läppchens und rechts an der entsprechenden Stelle je ein stark von Fettzellen durchsetztes, sonst normales Epithelkörperchen.

Wenden wir uns nunmehr zu einer kurzen Übersicht über die Befunde, die bei den anderen Fällen von Zungentumoren dieser Art erhoben wurden.

Der erste, der über einen derartigen Fall berichtete, war Hickman. Er konnte bei einem neugeborenen Mädchen, das, im übrigen normal entwickelt, schwer asphyktisch zur Welt kam und sich nicht erholte, noch bei Lebzeiten eine starke Vergrößerung der Zungenwurzel nachweisen.

Bei der Sektion des zwölf Stunden nach der Geburt verstorbenen Kindes fand sich ein Tumor der Zungenwurzel, der den Raum zwischen Foramen coecum und Epiglottis derartig ausfüllte, daß letztere fest auf den Aditus ad laryngem gepreßt wurde. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies sich der Tumor als aus verschieden großen, in Gruppen zusammenliegenden, mit hyalinem Material und Zelltrümmern gefüllten Follikel sowie dickwandigen Ausführungsgängen zusammengesetzt. Über die Thyreoidea selbst fehlt jede Angabe.

Weiterhin beobachtete Parker einen Fall bei einem 16jährigen Mädchen. Der Tumor saß dicht vor der Epiglottis, hatte Walnußgröße und zeigte unter dem Mikroskop Drüsenschläuche, die mit kubischem Epithel ausgekleidet und teilweise mit hyalinen Massen angefüllt waren. Er wurde exstirpiert. Von besonderen Folgen der Operation wird nichts berichtet. Es darf in diesem Falle wohl angenommen werden, daß dabei entweder die normale Schilddrüse oder eine andere Nebenthyreoidea vorhanden war, wie in dem Fall, über den Bernays berichtet, in welchem neben einem kirschgroßen Tumor der Zungenwurzel ein zweiter größerer Knoten am Zungenbein saß. Der Zungentumor lag genau median. Auf seiner Kuppe mündete ein ziemlich langer Kanal; er bestand aus normalem Schilddrüsengewebe. Über die Thyreoidea ist nichts gesagt. Ebenso fehlt die Nachricht über ihr Verhalten bei R. Wolfs Fall, welcher bei einem 18jährigen Mädchen auf der linken Seite der Zungenwurzel einen harten, soliden, bis zum Kehldeckel reichenden Tumor fand, der sich nach der Operation als aus Schilddrüsengewebe bestehend erwies und daher kurz als accessorische Struma bezeichnet wurde.

Weiterhin berichtet Butlin über zwei Fälle, die er bei Frauen von etwa 30 Jahren beobachtete. In beiden Fällen saßen die Tumoren weit unten am Zungengrund, waren etwa walnußgroß und zeigten bei der mikroskopischen Untersuchung Schilddrüsengewebe. Über das Verhalten der Thyreoidea besteht keine Angabe. Der eine der Tumoren machte nach der Operation ein Recidiv, das jedoch im Laufe der Zeit kleiner wurde.

Die erste anatomische Beobachtung machte Staelin, der bei der Sektion einer 77jährigen Frau eine accessorische Zungenstruma fand. Sie hatte Walnußgröße, erstreckte sich vom Foramen coecum bis zum Kehldeckel und den Seitenrändern der Zunge und war von sehr fester Konsistenz; im Zentrum zeigten sich einige verknöcherte Partien. Die Struma hatte eine acinöse Struktur, war allseitig von einer Kapsel umgeben und bestand mikroskopisch aus typischem Schilddrüsengewebe. Die Thyreoidea selbst war nur ein wenig vergrößert, sonst unverändert.

Die nächste Beobachtung machte Collins Warren, der bei einer 52jährigen Frau einen Tumor von Hühnereigröße am Zungengrunde fand, welcher ganz oberflächlich lag, von einer Kapsel umschlossen war und sich leicht ausschälen ließ. Die Operation wurde gut vertragen.

Der Bau des Tumors entsprach genau dem einer Thyreoidea. Über das Verhalten dieser letzteren findet sich keine Angabe. Ferner beobachtete Galisch bei einer 24jährigen Patientin einen Tumor der Zungenwurzel, der, kirschgroß, dicht hinter den Papillae circumvallatae beginnend, bis zum Kehlkopf reichte und die Epiglottis berührte. Bei der Tracheotomie, die der Operation vorausgeschickt wurde, zeigte sich ein normaler mittlerer Schilddrüsenlappen. Die Geschwulst war gegen die Zungenmuskulatur gut abgegrenzt, hatte ein graurotes drüsiges Gewebe mit festem, fibrösem Kern und davon ausstrahlenden Septen, zwischen denen bis erbsgroße, mit zähem Inhalt gefüllte Cystchen lagen. Mikroskopisch zeigte sich ein gefäßreiches Schilddrüsengewebe: die Hohlräume waren verschieden groß, je nach Größe mit zylindrischem oder kubischem Epithel ausgekleidet und mit Colloid gefüllt, das wenige zellige Elemente enthielt.

Eine kurze Nachricht über einen weiteren Fall gibt Creswell Baber. Er sah bei einem 16jährigen Mädchen einen unregelmäßig rundlichen Tumor am Zungengrunde, der das Rezidiv eines im neunten Monat mit der Schlinge entfernten Knotens war. Der Tumor bestand mikroskopisch aus normalem Schilddrüsengewebe. Über die Verhältnisse der Thyreoidea gibt der Autor nichts Näheres an, ebensowenig über den weiteren Verlauf nach der Operation.

Mc. Ilraith exstirpierte einen Zungentumor bei einem 17jährigen Mädchen, der mikroskopisch normale Schilddrüsenstruktur zeigte. Die Schilddrüse verhielt sich in diesem Falle normal.

Ähnlich war der Fall, den Lympius beschrieb; auch hier fand sich bei einer Frau an der Zungenbasis ein rundlicher Tumor, der langsam gewachsen war und mikroskopisch einen Aufbau aus kleineren und größeren dichtgedrängten Follikeln zeigte, die teilweise Colloid enthielten.

Einander sehr ähnlich und von besonderem Interesse sind die Fälle von Seldowitsch und von v. Chamisso. Ersterer exstirpierte bei einem 14jährigen Mädchen einen Zungentumor, der seit einigen Monaten bemerkt worden war und mikroskopisch aus normalem Schilddrüsengewebe mit regelmäßigen colloidhaltigen Follikeln bestand. Die am Halse gesuchte Schilddrüse konnte palpatorisch nicht nachgewiesen werden. Einige Zeit nach der Operation erkrankte die Patientin unter den Zeichen des Myxoedems.

Die Patientin, über welche A. v. Chamisso berichtet, war eine 37jährige Kretine, die auf ihrem Zungengrunde einen gut walnußgroßen Tumor trug. Bei der der Exstirpation vorausgeschickten Tracheotomie wurde kein Isthmus und auch sonst keine Schilddrüsensubstanz gesehen. Dementsprechend kam die Patientin nach fünf Monaten mit den Zeichen beginnenden Myxoedems wieder. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Tumors zeigte derselbe eine ganze Reihe verschiedener Bilder in den verschiedenen Teilen; hier eine Unzahl solider konzentrisch angeordneter Epithelhaufen und sich vielfach kreuzender und verzweigender

Stränge, dort ein von feinen Bindegewebszügen gestütztes epitheliales Balkenwerk, an anderen Stellen strahlenförmig angeordnete Säulen, in denen sich hier und da schon Follikel herausbilden, die wieder anderswo die herrschende Form darstellen und auch Colloidbildung erkennen lassen. Derartige Herde von kleinen Follikeln lagen besonders in den Kreuzungsstellen größerer Bindegewebsstränge. An anderen Stellen wieder herrschten große cystische Follikel mit flachem Epithel vor, die mit Colloid prall gefüllt waren, häufig mit einander konfluierten und zahlreiche papilläre Exkreszenzen zeigten, die weit ins Innere des Lumens vorsprangen. Es fanden sich also alle Stadien der Entwicklung des Schilddrüsenparenchyms, von embryonalen Bildern einerseits, lebhaft wuchernden Partien anderseits, bis zu normal funktionierendem und colloid-cystisch entartetem Drüsengewebe. Es werden keinerlei Bilder von Ausführungsgängen und Schleimdrüsen erwähnt.

Von den Fällen, die seit der Monographie von v. Chamisso erschienen sind, entziehen sich vier meiner genaueren Kenntnis, nämlich die von Watson und Benjamins, deren Originalwerke mir nicht zugänglich waren.

So fahre ich in der Darstellung des Falles von Aschoff fort, der bei der Sektion eines ein halbes Jahr alten Mädchens von 53 cm Körperlänge, kurzen, dicken Extremitäten und deutlichem Myxoedem, gänzliches Fehlen der Thyreoidea an normaler Stelle und zugleich eine Vergrößerung der Hypophysis und einen halberbsengroßen Tumor des Zungengrundes fand. Derselbe setzte sich aus kleinen Hohlräumen zusammen, die mit colloidem Material ausgefüllt waren; auch zeigte er vielbuchtige, mit wechselndem Epithelbelag ansgekleidete und mit homogenen, glänzende Kugeln enthaltenden Massen ausgefüllte Cysten. Vom Tumor zur Zungenoberfläche zog ein Plattenepithelfortsatz, nach unten eine Anzahl vonGängen mit wechselndem Epithel, die in die Schleimdrüsen einmündeten.

Weiterhin gibt Onodi Nachricht von einer Struma accessoria, die er bei einer 26jährigen Frau am Zungengrunde beobachtete. Der Tumor war haselnußgroß, saß mehr auf der linken Seite und hatte vor kurzem begonnen, allmählich wachsende Beschwerden zu machen. Mikroskopisch erscheint der Tumor durch Bindegewebszüge in größere und kleinere Läppchen geteilt; dieselben bestehen zum Teil aus kompakten Epithelgruppen, zum Teil aus colloiderfüllten Follikeln. Am Halse war Thyreoideagewebe in geringer Ausdehnung fühlbar.

Ein etwas abweichendes Bild bot ein Fall von Geschwulstbildung am Zungengrunde, den Hauszel beobachtete. Es handelte sich um eine Patientin, die seit zwanzig Jahren Beschwerden von ihrem Tumor beim Sprechen, Schlucken und Atmen gehabt hatte. Der fast apfelgroße Tumor saß am Grunde der Zunge und füllte den Isthmus faucium völlig aus; er besaß knorpelartige Härte und hatte eine unregelmäßig höckrige Oberfläche. In der rechten Submaxillargegend saßen mehrere vergrößerte

derbe Lymphdrüsen, in der linken ein ausgedehntes hartes Infiltrat. Mikroskopisch zeigte der Tumor einen alveolären Bau; es bestanden verschieden große, rundliche, meist uniloculäre Hohlräume, die mit ein- bis mehrschichtigem Plattenepithel, teils auch mit kubischen Epithelzellen ausgekleidet waren und im Lumen geschichtete Hornmassen enthielten. Der Tumor wird als kongenitale, vom Ductus lingualis ausgegangene Geschwulst gedeutet.

Eine ganze Reihe hier in Betracht kommender Fälle beobachtete Erdheim; er beschreibt vier neue Fälle von Zungentumoren. Drei derselben fanden sich bei Kindern von drei bis acht Monaten mit totaler Schilddrüsenaplasie; von diesen drei Fällen betraf einer einen Knaben. Der vierte Tumor wurde bei einem dreimonatigen Kinde mit völligem Fehlen des linken Seiten- und des Mittellappens der Schilddrüse beobachtet. Der dreimonatige Knabe besaß eine Körperlänge von 46 cm und die deutlichen Zeichen des Myxoedems. Bei der Sektion fand man eine vollständige Aplasie der Schilddrüse; dagegen waren die vier normalen und acht accessorischen Nebenschilddrüsen vorhanden In einem anderen Falle fand sich die totale Athyreosis wiederum mit den Zeichen des Myxoedems gepaart bei einem acht Monate alten Mädchen. Auch in diesem Falle waren vier normale und vier accessorische Epithelkörperchen vorhanden. Der histologische Befund ist in diesen Fällen so ähnlich, daß für alle dieselbe Darstellung gelten mag. Der Ductus lingualis wird durch einen Sporn in zwei Gänge geteilt; dieser Sporn stellt die Spitze eines konischen Tumors dar, reicht bis ins Foramen coecum hinein und ragt teilweise auch darüber hinaus. Der Tumor hat im ganzen einen cystischen Bau und besteht aus soliden, im Zentrum teilweise erweichten Haufen von Riffzellen mit Schichtungskugeln, kavernösen, mit Endothel ausgekleideten Räumen und größeren und kleineren cystischen, mit vielfach wechselndem Epithel ausgekleideten Gängen, in die auch Schleimdrüsen einmünden. Der bei dem dreimonatigen Kinde mit der halbseitigen Thyreoaplasie gefundene Tumor unterscheidet sich von den übrigen dadurch, daß hier am hinteren Ende des gespaltenen Ductus lingualis echtes Schilddrüsengewebe liegt, sich darstellend in Form kleiner schlauchförmiger Epithelhäufchen, die im Lumen colloiden Inhalt aufweisen oder auch leer sind, deren Zellen kubische Form haben.

Ganz nahe diesen von Erdheim bekannt gegebenen Fällen steht ein solcher, den Dieterle beobachtete. Bei einem drei Monate alten weiblichen Kinde von 50 cm betragender Körperlänge, teigig verdickter Haut, kurz deutlichem kongenitalem Myxoedem wurde bei der Sektion das gänzliche Fehlen der Thyreoidea an normaler Stelle, sowie der beiderseitigen Arteria thyreoidea superior und inferior bemerkt. Dagegen waren vier Epithelkörperchen vorhanden und in der Nähe derselben cystische mit Plattenepithel ausgekleidete Räume, die als die degenerierten Reste der seitlichen Thyreoideaanlage aufgefaßt werden. Daneben zeigte sich im Zungengrunde vom Foramen coecum ausgehend ein kleiner Tumor,

der sich unter dem Mikroskop als epithelialer Natur erwies. Die Epithelzellen lagen ausschließlich in der Form kompakter Haufen mit zentralem Zerfall oder Bildung von Schichtungskugeln ohne Hornreaktion zusammen. Von kavernösen mit zylindrischem oder flimmerndem Epithel ausgekleideten Räumen war in diesem Falle nichts vorhanden.

Schließlich hat Meixner noch zwei Zungenbasistumoren beschrieben. In seinem ersten Falle handelt es sich um ein 24 jähriges Mädchen, das seit vier Monaten Beschwerden im Rachen empfand. Es stellte sich heraus, daß auf dem Zungengrunde genau median ein nußgroßer Tumor saß, der exstirpiert wurde. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies er sich als Colloidkropf mit Wucherungsbildern des Parenchyms. Vom Foramen coecum gehen zwei Gänge aus, die mit Plattenepithel, stellenweise aber auch mit zylindrischem Flimmerepithel ausgekleidet sind. Von diesen Hauptkanälen gehen sekundäre Plattenepithelstränge aus, teils kompakt, teils mit einem Lumen versehen. Diese entsenden wiederum tertiäre Gänge, die mit Colloid gefüllt sind, ohne daß sich ein direkter Zusammenhang mit den Colloidfollikeln nachweisen ließe. Außerdem münden in die Epithelschläuche zweiter Ordnung Schleimdrüsen, deren Lumen zum Teil cystisch erweitert ist; zwischen diesen Drüsen und dem Schilddrüsenparenchym besteht eine scharfe Sonderung. Der zweite Fall betrifft ein neugeborenes weibliches Kind von 47 cm messender Körperlänge, bei dessen Sektion eine haselnußgroße braunrote Vorwölbung des Zungengrundes gefunden wurde, welche den Kehldeckel so stark herabdrückte, daß der Kehlkopfeingang völlig verschlossen war. Mikroskopisch zeigte die Geschwulst folgendes Verhalten: der Tumor besteht aus Hohlräumen mit ein- oder mehrschichtigem Epithelbelag; die Zellen sind kubisch oder kurz zylindrisch und füllen das Lumen teilweise völlig aus; im Geschwulstgewebe liegt eine größere Cyste mit kleineren Nebencysten, in welche seröse Drüsen einmünden. Daneben sind größere Gruppen von Schleimdrüsen vorhanden, deren Inhalt auch in die Drüsenfollikel eingebrochen ist und sich auch in unregelmäßigen flachen epithelial ausgekleideten Räumen findet, den Ausführungsgängen der Drüsen. In einige andere größere Cysten sieht man teils solide, teils ein enges Lumen aufweisende Plattenepithelgänge einmünden, die mit den Follikeln in engem Zusammenhange stehen.

Unter den hier kurz dargestellten fünfundzwanzig Fällen waren zehn Gegenstand der anatomischen Untersuchung, die übrigen wurden von chirurgischer Seite beobachtet. Von der ersten Kategorie sind acht Fälle von Kindern beschrieben worden, die ein Alter von wenigen Stunden bis acht Monaten erreichten; die beiden anderen Fälle wurden als Nebenbefunde bei Sektionen beobachtet. Die chirurgischen Beobachtungen beziehen sich auf Kranke, die im vierzehnten bis zweiund-

fünfzigsten Lebensjahre standen. Das Durchschnittsalter liegt bei siebenundzwanzig Jahren, doch ist die Zeit der Pubertät vom sechzehnten bis zum achtzehnten Jahre besonders stark vertreten.

In der ersten Gruppe waren die pathologischen Zustände der Halsorgane die direkte oder indirekte Ursache des Todes; in der letzten führten die Beschwerden durch den meist plötzlich schneller wachsenden Tumor in die chirurgische Behandlung. In der zweiten Abteilung der ersten Gruppe haben die Träger von ihrem Zungentumor nichts gewußt.

Diese Gruppierung nach Beobachtungsalter und Beobachtungsmodus ist keine zufällige, sie entspricht gewissen Entwicklungsrichtungen und Stadien der Zungengrundtumoren, die auch im mikroskopischen Bilde deutlich ausgesprochen sind.

Besonders bemerkenswert ist die Gleichartigkeit des pathologischen Befundes bei jenen acht zur Sektion gelangten Kindern. Bei sechs derselben findet sich eine totale Aplasie der Thyreoidea, beim siebenten eine halbseitige; über das Verhalten der Schilddrüse des achten Falles (Hickman) fehlt jede Nachricht. Zwei dieser Kinder gingen bald nach der Geburt ein und zeigten normale Körperentwicklung; bei weiteren fünf, die drei bis acht Monate lebten, stellten sich bald die Zeichen des kongenitalen Myxoedems ein. Das letzte, mit der halbseitigen Aplasie behaftete, erreichte ein Alter von drei Monaten und blieb frei von Myxoedem. Die bei diesen Kindern beobachteten Zungengrundtumoren kann man in zwei Gruppen teilen, solche, die keine Spur von Thyreoideagewebe enthielten und solche, die Schilddrüsenfollikel besaßen. Die erste Gruppe wurde bei Kindern gefunden, die myxoedematös wurden und bei einem, das es wohl auch geworden wäre, wenn es länger gelebt hätte. Diese Tumoren bestehen zum kleineren Teil ausschließlich aus soliden Epithelzapfen; häufiger aus einem Gewirr von Plattenepithelgängen, deren Lumina stellenweise zu cystischen Räumen erweitert sind; diese sind mit wechselndem Epithel ausgekleidet und nehmen mitunter Schleimdrüsen auf. Die zweite Gruppe dieser Tumoren, welche sowohl Schilddrüsenfollikel als Ductusderivate enthalten, wird durch die beiden anderen Fälle vertreten, von denen allerdings bei einem (Hickman) der mikroskopische Befund nicht

ganz sicher verwertbar ist. Die Schilddrüsenfollikel durchsetzen in diesen Fällen das Tumorgewebe teils in mehr diffuser Weise, teils bilden sie schärfer lokalisierte Gruppen.

Diesen Geschwüsten schließt sich der zweite Fall von Meixner an, in dessen Zungengeschwulst vom Ductus lingualis Systeme solider Epithelzellstränge und solche von Hohlkanälen ausgehen, die mit Platten- oder Flimmerepithel ausgekleidet sind; in die letzteren mündeten Schleimdrüsen ein. Auch tertiäre, colloidhaltige, zu kolloiden Follikeln hinführende Gänge waren vorhanden.

Der ersten Gruppe der bei den Kindern beobachteten Tumoren würde noch der von Hauszel bei der 50jährigen sonst ganz gesunden Frau beobachtete Tumor beizuzählen sein. Auch hier fanden sich mikroskopisch nur solide Plattenepithelstränge mit zentraler Schichtung. Doch wurde in diesem Falle nur eine kleine Partie der Kuppe des sehr großen Tumors untersucht, so daß es unsicher bleibt, was der Rest enthalten haben mag; es ist nicht unwahrscheinlich, daß man darin Thyreoideagewebe gefunden haben würde, zumal mit der Palpation am Halse keine Thyreoidea nachgewiesen werden konnte. Dann wäre dieser Tumor wenigstens in die zweite Untergruppe einzureihen. Mit Sicherheit gehört dahin der Fall von Onodi, bei dem sich neben kompakten Epithelhaufen und -strängen auch colloidhaltige Follikel fanden.

Über das Verhalten der Schilddrüse ist bei allen von chirurgischer Seite beobachteten Tumoren dieser Art nur selten eine sichere Angabe vorhanden; die Resultate der Palpation sind nur mit Vorsicht zu verwerten. Doch erwähnt Ilraith, daß er bei der von ihm beobachteten Zungenstruma die Schilddrüse normal gefunden habe; und Meixner behauptet, sie habe seinem ersten Falle nur linkerseits gefehlt. Sicher dagegen sind die Resultate, die Seldowitsch und Chamisso gleichsam durch das Experiment gewannen, indem das bei ihren Fällen nach der Operation des Zugentumors eintretende Myxoedem diesen als das einzige im Körper vorhandene funktionierende Thyreoideagewebe kennzeichnete.

Über das mikroskopische Bild dieser Zungengeschwülste besteht meist nur die Angabe, es handle sich um typisches

Schilddrüsengewebe. Nur A. v. Chamisso berichtet, daß er in seinem Falle sowohl embryonale Bilder, solche stark wuchernden Parenchyms und solche zur Funktion gelangten und colloidcystisch degenerierten Gewebes gesehen habe.

Die beiden letzten Fälle, bei denen der Zungentumor einen Nebenbefund bei der Sektion darstellt, schließen sich den eben charakterisierten Beobachtungen nach dem Bau des Zungentumors an. In beiden besteht er aus normalem Thyreoideagewebe. Der Fall von Staelin ist dadurch ausgezeichnet, daß sich die Thyreoidea, abgesehen von einer geringen Vergrößerung, durchaus normal verhielt.

Zu berücksichtigen wäre dann schließlich noch das Verhalten der Epitkelkörperchen; wir können es mit wenigen Worten erledigen. In allen daraufhin untersuchten Fällen war es gänzlich normal, keineswegs war die Störung im Gebiet der Thyreoidea mit einer solchen an den Epithelkörperchen vergesellschaftet. Ebenso verhielt es sich in unserem Falle.

Es dürfte wohl nach dem bisher durchgegangenen Material nicht zweifelhaft sein, daß alle diese Tumoren des Zungengrundes zusammengehören. So verschieden auch die Bilder der von Erdheim beschriebenen Geschwülste und des von uns beobachteten Falles sind, so sind doch ihre gemeinsamen genetischen Beziehungen klar, und es dürfte schwer sein, anatomisch eine scharfe Grenze zwischen den Tumoren des Ductus lingualis und den echten Strumen der Zungenwurzel zu ziehen: sie stellen nur graduell verschiedene Zustände desselben Prozesses dar und vermittelnd stehen zwischen ihnen Tumorformen, die beide Bestandteile in wechselnder Menge enthalten. Man kann also diese spezifischen Zungengrundgeschwülste in drei große Gruppen zerlegen; erstens solche, die nur aus den tumorartig gewucherten Elementen des Ductus lingualis bestehen, solchen, die daneben auch Schilddrüsengewebe enthalten, und solchen, die sich nur aus reinem funktionierenden Thyreoideagewebe aufbauen. Unter dieser letzten Gruppe verdienen wohl die meisten Tumoren den Namen „Struma accessoria baseos linguae"; mit Gewißheit jedoch kann man nur die Fälle von Ilraith und Staelin so bezeichnen.

Ein Umstand, der auch nicht ohne Interesse ist, ist das so überaus seltene Vorkommen derselben bei Männern. Sicher hängt diese Tatsache mit der größeren Disposition des weiblichen Geschlechtes zu Störungen im Gebiet der Thyreoidea zusammen, doch ist in diesem Falle die Differenz zwischen den beiden Geschlechtern eine besonders große. Noch Onodi konnte schreiben, daß diese Geschwülste nur bei Frauen vorkämen. Seither sind zwei Fälle bei männlichen Individuen beobachtet worden; der erste, der ersten Gruppe angehörende, an einem myxoedematösen athyreotischen Knaben von Erdheim, der zweite bei einem gut entwickelten Manne von uns. Dieser letzte Fall ist nach einigen Richtungen hin bemerkenswert; erstens dadurch, daß hiermit das Vorkommen durchaus normalen Schilddrüsengewebes in der Zungenwurzel eines Mannes erwiesen ist; sodann, daß die Zungenstruma in gänzlich vollkommener Weise für die an normaler Stelle fehlende Thyreoidea eintreten kann. Der in dieser Beziehung noch mit in Frage kommende Fall von Seldowitsch läßt, da der Mangel der Thyreoidea nur palpatorisch festgestellt wurde, die Möglichkeit offen, daß neben der Zungenstruma noch andere accessorische Schilddrüsen vorhanden waren, so daß vielleicht das nach der Operation des Zungentumors auftretende Myxoedem eine Folge der Insuffizienz der Schilddrüsensaftproduktion war.

Ein dritter Umstand, der unseren Fall bemerkenswert macht, ist der, daß an der normalen Stelle des linken Seitenlappens noch Schilddrüsengewebe nachgewiesen werden konnte, allerdings nur mikroskopisch und in einer Menge, die funktionell nicht in Betracht kam. Da sich nun aber auf einer Seite des Halses Schilddrüsengewebe findet, so gehört unser Fall mit einem gewissen Recht in die Nähe der Zungentumoren bei halbseitiger Thyreoaplasie. Und doch unterscheidet er sich von diesen durch den sehr hohen Grad der Aplasie und die Lage des kleinen Körperchens dicht neben dem Epithelkörperchen IV. Über das mikroskopische Aussehen der halbseitig aplastischen Schilddrüsen, besonders im Vergleich mit den Zungentumoren konnte ich keine Angabe finden. In unserem Falle zeigt das Körperchen insofern Unterschiede vom Zungentumor, als hier die Colloidsekretion sehr viel geringer zu sein scheint, da nur

wenige Follikel Colloid enthalten und nur bis zu mäßiger Größe aufgetrieben sind. Auch die Resorption des Colloids scheint zögernder gewesen zu sein, da sich in einzelnen Follikeln deutlich dunkler färbbare zentrale. Kerne und Schichtungsbilder zeigten. Im übrigen aber sind beide Gewebsarten einander recht ähnlich, vor allem wegen der in beiden Fällen sich findenden Wucherungsbilder, der Entwicklung kleiner, zunächst solider, dann ein Lumen erhaltender Follikel.

So erhebt sich die Frage, ob die beiden Tumoren in irgend einem Verhältnis zu einander stehen, ob der kleine in irgend einer Weise denselben Ursprung hat wie der größere; und damit werden wir in das Gebiet der entwicklungsgeschichtlichen Fragen eingeführt.

In der Reihe der Wirbeltiere finden wir drei Anlagen für die Schilddrüse: eine mediane und zwei laterale. Die erstere stammt vom Epithel der primären Mundbucht ab, das durch das Zusammenrücken der miteinander verschmolzenen medialen Enden des zweiten und dritten Kiemenbogens und des Tuberculum impar als Falte in die Tiefe wächst. Diese Falte bildet sich beim Strecken des Halses und dem Herabsteigen der großen Gefäßstämme in einen Schlauch um, dessen unteres blindes Ende Schilddrüsengewebe zu produzieren vermag. Dieser Schlauch ist mit verschiedenen Epithelarten ausgekleidet und nimmt einige Drüsen sowie die Flimmerepithel führenden Bochdalekschen Schläuche auf. Es ist somit leicht zu verstehen, wie aus dieser Anlage buntgestaltete Tumoren hervorgehen können. Dieser mediale Keim kann in dreifacher Weise den Ausgangspunkt für eine Tumorbildung abgeben; einmal nämlich kann bei normal vor sich gegangener Entwicklung der Thyreoidea an normaler Stelle ein Teil ihrer Anlage die Fähigkeit behalten haben, Schilddrüsengewebe zu produzieren, und unter Umständen zur Bildung einer accessorischen Zungenwurzelstruma führen. Die erste Anlage dieses Zustandes stellt offenbar die Persistenz des Ductus lingualis dar, an dessen blindem Ende M. B. Schmidt einmal minimale Mengen von Schilddrüsengewebe entwickelt sah.

Die zweite Ätiologie ist gegeben, wenn die normale Entwicklung der Thyreoidea an normaler Stelle unterbleibt; dies

kann aus zwei Ursachen eintreten: einmal kann der Descensus der Thyreoidalanlage in irgend einer Weise gehemmt sein, sei es, daß ihre Verbindung mit den tieferrückenden Gefäßstämmen eine nur lose war, sei es, daß die Anlage bei ihrem Vorwachsen durch irgend ein Hindernis zum Abirren gebracht wurde. Dann entwickelt sich das Thyreoideagewebe im Zungengrunde statt am Schildknorpel. Diese Ätiologie scheint bei weitem die häufigste zu sein.

Die dritte Ursache für die Bildung von Zungengrundtumoren ist dann gegeben, wenn die Anlage der Thyreoidea es nicht vermag, Schilddrüsengewebe zu bilden oder nur in ganz untergeordnetem Maße diese Fähigkeit besitzt. Die Ursache dieser Unfähigkeit, die meist die ganze Anlage, seltener nur einen Teil betrifft, ist dunkel. Sie führt meist zu einer totalen Athyreosis, an deren Folgen die Kinder im Laufe der ersten vier bis sechs Monate sterben. Die in diesen Fällen zu beobachtenden Zungengrundtumoren zeigten das bunte Bild einer exzessiven Entwicklung aller in der Schilddrüsenanlage enthaltener Epithelarten mit Ausnahme oder unter gänzlichem Zurücktreten des Schilddrüsenparenchyms. Die Entstehung dieser Tumoren könnte man sich so vorstellen, daß sich die in der Schilddrüsenanlage enthaltene Entwicklungsenergie bei Unmöglichkeit, das normale Material zu bilden, auf die übrigen Elemente des Ductus lingualis in mehr oder weniger gleicher Weise verteile, und daß dabei noch der Reiz der pathologischen Lage nachhelfend mitwirke.

Soviel über die verschiedenen Zustände der medialen Anlage.

Was nun den lateralen Keim anlangt, so ist über sein normales und pathologisches Verhalten noch wenig Sicheres bekannt. Seinen Ursprung nimmt er nach allgemeiner Ansicht von einer Epithelanhäufung an der hinteren Wand der vierten Kiementasche oder dahinter, von dem postbranchialen Organ. Aus der vorderen Wand der vierten Schlundtasche entsteht das obere Epithelkörperchen; beide so nahe zusammen entspringende Organe bleiben auch bei ihrer Wanderung und definitiv beisammen. Was schließlich aus der seitlichen Anlage der Thyreoidea wird, darüber sind die Ansichten geteilt.

Ein Teil der Autoren meint, daß dieser seitlichen Anlage keine Schilddrüsenparenchym bildende Fähigkeit zukomme; der andere. daß sie mit der medianen Anlage verschmelze und sich am Aufbau der Thyreoidea beteilige. Vielleicht entscheidet unser Befund zugunsten dieser letzteren Ansicht. Denn die nahe Beziehung jenes folliculär gebauten Knötchens zum oberen Epithelkörperchen charakterisiert es wohl als aus der vierten Schlundtasche hervorgegangenes Thyreoideagewebe. Nun erhebt sich die Frage, warum diese Anlage im Laufe der Jahre nicht mehr Schilddrüsengewebe produziert habe, und warum die Entwicklung auf der rechten Seite ganz unterblieb. Diese Fragen lassen sich vielleicht dahin beantworten, daß die seitliche Schilddrüsenanlage an sich schon eine rudimentäre sei, aus der sich nur wenig Parenchym entwickele und deren Auftreten überhaupt inkonstant sei. Doch wäre es auch möglich, daß sich diese seitliche Anlage erst im Zusammenhang mit der medianen in normaler Weise entwickele. Denn es scheint nach den bisherigen Beobachtungen ein gewisser Zusammenhang zwischen den beiden Anlagen, eine Abhängigkeit der seitlichen von der medianen Hauptanlage zu bestehen. Denn Erdheim und Meixner fanden in ihren Fällen von cystischen Tumoren des Ductus lingualis cystische Räume in der Nähe des oberen Epithelkörperchens, die wohl als Reste der seitlichen Schilddrüsenanlage zu deuten sind; dieselbe hat sich also in diesen Fällen im gleichen Sinne entwickelt wie die mediane Anlage. Und in unserem Falle entspricht das Aussehen des kleinen Körperchens auch in gewisser Weise dem Bilde des Zungentumors. Doch sind diese Verhältnisse noch in zu wenigen Fällen bekannt, so daß sich nur sagen läßt, daß zwischen der Entwicklung der beiden Anlagen eine gewisse Analogie besteht.

Schließlich sehe ich durch unseren Befund noch die Ansicht bestätigt, daß zwischen der Thyreoidea und den Glandulae parathyreoideae kein funktioneller Zusammenhang besteht, da sie sich in unserem Falle durchaus normal verhielten.

Meinem verehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Beneke, bin ich für die Überlassung des Falles und die vielfache Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit zu großem Danke verpflichtet.

Literatur.

1. Chamisso, A. v., Über einen Fall von Struma accessoria baseos linguae. Bruns Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. IX, 1897.
2. Erdheim, Über Schilddrüsenaplasie; Geschwülste des Ductus thyreoglossus. Zieglers Beiträge, Bd. 35, II.
3. Meixner, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1905.
4. Dieterle, Th., Die Athyreosis mit besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen. Dieses Arch. Bd. 184.
5. Aschoff, Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. Deutsche medizin. Wochenschr. 1899, Nr. 33.
6. Hauszel, Archiv für Laryngologie. Bd. 14, Heft 2.
7. Onodi, A., Struma accessoria am Zungengrunde. Archiv für Laryngologie, Bd. 13.
8. Hickman, Congenital tumour of the base tongue. Pathological Transactions, 1869, Vol. 20.
9. Parker, R., Tubular Adenoma of root and dorsum of tongue submucous. Patholog. Transact. 1881, Vol. 32.
10. Bernays, The origin of the foramen coecum linguae as shown by an operation in a rare tumour of the root of the tongue. St. Louis medical and surgical Journ., Oktober 1888.
11. Wolf, R., Ein Fall von accessorischer Schilddrüse. Langenbecks Archiv, Bd. 39.
12. Butlin, On two cases of glandular tumor of the tongue. Klinical Societys Transactions XXIII.
13. Staelin, A., Zur Kasuistik der accessorischen Schilddrüse. Jahrbücher der Hamburgischen Staatskrankenanstalten, III, 2.
14. Warren, Collins, A case of enlarged accessory thyreoid gland of the base of the tongue. The american journal of the medical sciences, Oktober 1892.
15. Galisch, Struma accessoria baseos linguae. Deutsche Zeitschr. für Chirurgie, 39.
16. Baber, Creswell, Adenom der Zunge. Internationales Zentralblatt für Laryngologie, 1894/95.
17. Mc. Ilraith, H. C., Notes of a case of accessory thyreoid gland projecting into the mouth. Brit. medical Journal, 1894.
18. Lympius, M., Struma accessoria der Zungenbasis. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1897.
19. Seldowitsch, J., Ein Fall von Struma accessoria baseos linguae. Entstehung eines Myxoedems nach Entfernung derselben. Zentralblatt für Chirurgie, Bd. XXIV.
20. Richter, A., Beitrag zu den gutartigen Geschwülsten der Zunge, insbesondere den Adenomen. Inaug.-Dissert. Bonn.
21. Schmidt, M. B., Über Flimmercysten der Zungenwurzel und die drüsigen Anhänge des Ductus thyreoglossus. Festschrift für Benno Schmidt, 1896.

22. Rosenberg, Die Geschwülste des Zungengrundes. Deutsche med. Wochenschrift 1892.
23. Müller, Willy, Die gutartigen Tumoren der Zungenbasis. Inaug.-Dissert. Würzburg, 1895.
24. Stern, Zur Kusuistik der Nebenkröpfe. Inaug.-Dissert. 1893.
25. Petersen, Anatomische Studien über die Glandulae parathyreoideae des Menschen. Dieses Archiv, Bd. 174.
26. Schreiber, Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung und des Baues der Glandulae parathyreoideae des Menschen. Inaug.-Dissert. 1898.
27. Erdheim, Beiträge zur pathologischen Anatomie der menschlichen Epithelkörperchen. Zeitschrift für Heilkunde, Bd. 15.
28. Streckeisen, Beiträge zur Morphologie der Schilddrüse. Dieses Archiv, Bd. 103.
29. Hertwig, O., Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere.

V.

Beiträge zur Pathologie der branchialen Epithelkörperchen.

(Aus dem Pathologischen Institut in Bern.)

Von

Dr. T. von Verebély, Budapest.

(Hierzu Taf. III.)

Die branchialen Epithelkörperchen, Parathyreoideae, die bis jetzt fast ausschließlich Gegenstand morphologischer und physiologischer Untersuchungen waren, scheinen in den allerletzten Jahren in das Interesse der klinischen Forschung gerückt zu sein. Denn noch 1901 hält es Eiselsberg für unwahrscheinlich, daß diese kleinen „rudimentären“ Drüsen mit irgendwelchen pathologischen Symptomen in Zusammenhang zu bringen wären; im Jahre 1905 schreibt der Interne Pineles bei dem eigentümlichen Verlaufe des Kretinismus und Myxoedems, 1906 Th. Kocher bei dem Entstehen der postoperativen Tetanie eine wichtige Rolle diesen Gebilden zu, so daß letzterer sogar für die Tetanie den Namen Cachexia parathyreopriva empfiehlt. Die Kleinheit der Drüsen, die große Variation ihrer morphologischen Verhältnisse einerseits, ihre

enge funktionelle Beziehung zur Schilddrüse andererseits, erschweren die Klärung der hier vorliegenden Frage bedeutend und lassen das Sammeln eines umfangreichen Tatsachenmaterials als unbedingt notwendig erscheinen. Auf Veranlassung des Herrn Professor Langhans mit der Topographie der intrathorakalen Kröpfe beschäftigt, habe ich mir die Gelegenheit genommen, durch Untersuchung der Halsregion von 125 Leichen sowohl anatomisch wie histologisch mich in Kenntnis der genannten Drüsen zu setzen. Es soll hier keine Kritik der diesbezüglichen Literatur, auch keine Beschreibung der feineren histologischen Verhältnisse gegeben werden; dieselben sollen in einer großangelegten, gründlichen Arbeit Getzows, aus dem Institute von Professor Langhans, demnächst zusammengefaßt werden. Ich will mich ausschließlich auf die chirurgisch wichtigen anatomischen Ergebnisse und auf die gefundenen pathologischen Veränderungen der Parathyreoideae beschränken, in bezug auf welche ich die Massenuntersuchungen für unerläßlich erachte. Es ist meine angenehme Pflicht dem Herrn Professor Langhans für seine gütige Aufnahme, für das Überlassen des Materials und für seine Ratschläge meinen aufrichtig gefühlten Dank auszusprechen.

I.

Unter den anatomischen Verhältnissen haben die Zahl, die topographische Lage und die Größe der Epithelkörperchen ein Anrecht auf allgemeines Interesse. Was die Zahl derselben beim Menschen anbelangt, so stellte schon Sandström das paarige Auftreten der Drüschen beiderseits als Regel hin. Obzwar nach Schaper von einer regelmäßig paarigen Drüse keine Rede sein kann und selbst Petersen neuerdings die große Variabilität in dieser Hinsicht hervorhebt, halten die meisten Forscher: Welsh, Benjamins, Cavalleri, Mac Callum an der ursprünglichen Meinung fest. Schreiber sieht zwar im ganzen auch die Vierzahl für typisch an, er hält aber eine Verteilung im Sinne 1 : 3 auf die beiden Seiten für möglich. Mehr als vier Drüsen (5—12) werden von Zuckerkandl, Chantemesse, Marie, Müller, Vassale et Generali, Fusari, Ganfini und Erdheim erwähnt, vom letzteren

nur bei Thyreoaplasie. Ich selbst habe nie mehr wie zwei Drüsen auf einer Seite gefunden, obzwar ich nach Auffinden der typischen immer die ganze Region durchmusterte. Vier habe ich unter den 138 Fällen 108 mal angetroffen, wovon 90 auf die letzten 100 entfallen; wenn ich die zur Präparation infolge Sektionstrauma, größere collare Suffusionen und stärkere Verwachsungen ungeeigneten Fälle abstrahiere, so bleiben bei diesem Hundert insgesamt 6 %, in denen makroskopisch die Drüsen nicht oder in minderer Zahl gefunden wurden. Da hätte nun für ein abschließendes Urteil noch die mikroskopische Untersuchung in Serienschnitten nachgeholt werden müssen. Man muß also die Regel Sandströms auch in diesen Fällen für bestätigt ansehen und in dieser Regelmäßigkeit den Beweis einer embryonalen bilateral-paarigen Anlage erblicken, welche gegen eine zufällige Zergliederung, wie es neuerdings Benjamins meinte, spricht.

Die Lage der vier Epithelkörperchen wurde schon von Sandström eingehend beschrieben, wobei er auf die innige Beziehungen der Drüschen zur Arteria thyreoidea inferior aufmerksam machte. Neben mehr allgemeinen Andeutungen von Schreiber und Petersen stammen fernere genauere Angaben von Welsh, Zuckerkandl und Benjamins; mehr abnorme Lagen wurden von Schaper auf der Carotis, von Schaper und Petersen in der Schilddrüse und von Kürsteiner, Schaffer, Erdheim in der Thymus beschrieben. Meine Ergebnisse kann ich folgenderweise zusammenfassen. Die beiden Drüsen einer Seite können als obere und untere unterschieden werden, wobei die weitere Bezeichnung von Welsh als superior posterior und inferior anterior zwar vollgültig, aber nur bei embryologischen und die Athyreoplasie betreffenden Untersuchungen zu verwenden ist, da sie bei normalen postfoetalen Verhältnissen überflüssig ist.

Die obere ist, wie das namentlich Welsh betont, in ihren Beziehungen viel konstanter. Man kann als Regel hinstellen, daß sie an der hinteren medialen Kante des Schilddrüsenseitenlappens, in dessen oberem zweiten Drittel zu finden ist, in dem lockeren perioesophagealen Bindegewebe, hinter der Arteria thyreoidea inferior und Nervus recurrens. Innerhalb

dieser Grenzen entspricht ihre Höhe in 76% gerade der Mitte der erwähnten Kante, in 15% liegt sie höher bis zum oberen Pol, wo sie in 2% zu finden war; in 9% unterhalb der angegebenen Lage. Normale Höhe der Schilddrüse angenommen liegt sie also meistens dem Ringknorpel entsprechend in einer Frontalebene, die man an der Hinterfläche der Luftröhre zu denken hat; sie kann aber bis zum oberen Rand des Schildknorpels und — namentlich bei intrathorakalen Kröpfen — bis an den dritten Trachealknorpel verschoben werden. Die Beziehung zur Arteria thyreoidea inferior wechselt je nach der absoluten Höhe der Parathyreoidea selbst und dem Verhalten der Arterie zur Schilddrüse. Dieselbe erreicht die Drüse nämlich nach einem mehr bogenförmigen, horizontalen oder steil aufsteigenden Verlaufe entweder in der Mitte der Hinterfläche oder am unteren Pole; im letzteren Falle kann sie ungeteilt bis zur Mitte weiter gelangen oder sie zerfällt schon unten in ihre Äste, wobei sich ihre Beziehungen zum Recurrens mannigfaltig gestalten. Das Epithelkörperchen liegt nun entweder am Stamme der zur Thyreoidea gelangten Arterie oder gerade an ihrer Verästelung, eventuell hinter dem aufsteigenden Aste; nie habe ich es am Ramus descendens gefunden. Es kann ganz isoliert von der Arterie liegen, es kann sich aber derselben fest anlegen (24%) oder sogar dieselbe umfassen (4%). Seine Entfernung von der Hinterfläche der Schilddrüse beträgt meistens 2—3 mm; es kann aber auch mit der Kapsel verwachsen, sogar mit der Substanz der Thyreoidea teilweise verschmolzen sein (s. u.).

Für die Lage der unteren ist ihre innige Beziehung zur oberen Spitze der Thymus, wie das im Foetus zuerst von Kürsteiner nachgewiesen wurde, und die Lage des unteren Schilddrüsenpoles bestimmend. In meinen Fällen konnte in 76% eine Beziehung zur Thymus entweder in einer direkten Einlagerung oder in einem fibrösen Zusammenhange beider nachgewiesen werden, wenn der lipomatöse Lappen der atrophischen Thymus auch berücksichtigt wurde. In den übrigen Fällen (24%) konnte die Thymus auch in ihren Konturen nicht mehr erkannt werden. Das Körperchen ändert seine Lage mit derselben; es liegt wie die Thymusspitze selbst, meistens (78%)

unterhalb des unteren Poles entweder direkt der Kapsel angedrückt oder 1—2 mm davon entfernt; als untere Grenze ergab sich eine Entfernung von 11 mm von der Schilddrüse. Es kann aber auch (21 %) am unteren Drittel der Hinterfläche liegen, und einmal fand ich es sogar an der Vorderfläche 1 cm oberhalb des unteren Poles. Es liegt meistens einem kleineren Aste der Arteria thyreoidea inferior oder den Stämmen der Venae inferiores an. Der Stamm der Arteria thyreoidea inferior und der Recurrens liegen ausnahmslos hinter ihm. Die relative Höhe der Parathyreoidea inferior zur Luftröhre, die von den meisten Autoren als sehr unkonstant angesehen wird, wechselt mit der Lage des unteren Poles der Schilddrüse und kann daher vom I. bis zum XII. oder XIV. Trachealknorpel variieren.

Die Größe der Epithelkörperchen wird außer vom Alter auch von individuellen Schwankungen beeinflußt, wobei die relative Größe der einzelnen Parathyreoideae desselben Individuums verschieden sein kann. Nach Erdheim sollen 8 mm die durchschnittliche Länge, 5 mm die Mittelbreite betragen. Schreiber gibt für die Länge die Werte von 2—18 mm, Sandström und Benjamins 3—15 mm, Ebner 3—13 mm an. In meinen Fällen waren 2—19 mm für die Länge, 2 bis 9 mm für die Breite, 1—4 für die Dicke die Grenzwerte, wobei die einzelnen Durchmesser in einem umgekehrten Verhältnisse zu stehen scheinen; dadurch entstehen die mehr länglich ovalen, schmalen (meist die oberen), und die mehr rundlichen (eher die unteren) Formen.

II.

Die mikroskopische Beschaffenheit der Drüsen betreffend sollen hier nur einige Grundfragen kurz erörtert, im übrigen aber auf die Arbeit von Getzow hingewiesen werden.

Die Drüse besteht bekanntlich aus einem zum Teil fetthaltigen, gefäßführenden, zarten Bindegewebsnetze, in welches miteinander vielfach anastomisierende Epithelbalken eingebettet sind. Die letzteren bestehen aus Zellen, die schon von Sandström als sehr vielgestaltig beschrieben wurden. Welsh unterschied später die Hauptzellen von den oxyphilen

Zellen, beide mit je vier Unterarten; Benjamins folgt Kohns Einteilung, wenn er neben Haupt- und oxyphilen Zellen noch Pallisadenzellen erwähnt. Petersen dagegen beschreibt drei Typen, die er mit der Zahl I, II, III bezeichnet. Die beste Übersicht der auffallenden Variabilität bekommt man, wenn man eine einzige Zellart in der Parathyreoidea als Grundtypus annimmt, die aber in zweifacher Art Abweichungen von diesem Bilde aufweisen kann. In der Beschaffenheit des Protoplasmas unterscheiden sich neben den Hauptzellen, die die Hauptmasse der Drüse ausmachen, die vacuolären Zellen, und die oxyphilen. In der Form dagegen können alle Arten wieder als platte, polyedrisch - kubische oder cylindrische auseinandergehalten werden. Ich glaube, daß bei jeder Beschreibung diese doppelte Angabe einbehalten werden sollte, wobei man sich bewußt sein muß, daß die einzelnen Formen mehr gewisse Extreme darstellen, unter denen die mannigfaltigsten Übergänge zu finden sind; inwiefern die Modifikationen ein Zeichen der Funktion oder eher einer Degeneration sind, muß zurzeit dahingestellt bleiben. Innerhalb der meistens sehr scharfen Zellmembran fällt neben dem verschiedenen Bau des Protoplasmas der Gehalt an Fetttropfen (Erdheim), an Glycogen (Petersen), an hyalinen Kügelchen (Müller) und an Pigment (s. u.) auf.

Die Zellbalken sind nun entweder solid, oder es entstehen in ihnen infolge Anhäufung eines intercellulären Sekretes bestimmte Lücken. Die letzteren kann man nach der Größe in interzelluläre Spalten, Follikeln und Cysten einteilen, ohne scharfe Grenzen zwischen den einzelnen zu ziehen. Ihr Inhalt ist sehr verschieden: bald eine feinkörnige, kaum färbbare, bald den Protoplasmaklumpen ähnliche, krümelige, anderswo mehr fädige, geronnene Masse; bald erscheint er homogen colloidartig, oder aus kleinen hyaloiden Kügelchen zusammengesetzt, öfters mit desquamierten Zellen, Kerntrümmern und Kernhäuten vermischt. Hier und da trifft man Lumina, die scheinbar ganz leer sind. Zusammengenommen waren sie in den 100 untersuchten Fällen in 61 % nachweisbar, welche sämtlich Individuen über 20 Jahre betreffen, was mit den Angaben von Erdheim übereinstimmt.

Das Verhalten des Bindegewebes ist für den allgemeinen Bau der Drüse — den man im Sinne Sandströms treffend als diffus, fasciculär und nodulär unterscheiden kann — bestimmend. Seine relative Menge dagegen ist weniger von der collagenen Substanz, wie vielmehr von dem Grade der Vascularisation und der Anhäufung des Fettes abhängig. Elastische Elemente habe ich wie Petersen ausschließlich an den größeren Gefäßen gefunden.

III.

Die pathologische Anatomie der Drüsen wurde in Zusammenhang nur von Benjamins und Erdheim an ihren eigenen Fällen behandelt. Vereinzelte Beobachtungen sind bei den verschiedenen Autoren zerstreut. Dieselben mit den meinigen vergleichend sollen sie hier in drei Abschnitten kurz zusammengefaßt werden.

a) Entwicklungsanomalien.

Hier kommen in erster Reihe die Schwankungen in der Zahl der Epithelkörperchen in Betracht. Die einfach präparatorische Bestimmung kann dabei einen nur zweifelhaften Anspruch an Genauigkeit beanspruchen, da die Auffindung der Gebilde infolge ihrer Kleinheit im allgemeinen schwierig ist und da sie außerdem oft eine abnorme Lage, die die Zählung im speziellen illusorisch macht, einnehmen. Die Angaben also, die über weniger als vier Parathyroideae berichten sind in diesem Sinne bis jetzt belanglos. Mehr wie vier Epithelkörperchen kommen, wie oben erwähnt wurde, zweifellos vor; daß Erdheim gerade bei Thyreoaplasie neben den normalen vier noch weitere vier bis acht accessorische Parathyreoidae nachweisen konnte, spricht eben für die Begründung dieser Zahlenvariation in der Entwicklung. Dabei bleibt es immer noch fraglich, ob eine nachträgliche Zerklüftung der normal angelegten vier Epithelkörperchen, wie es Benjamins behauptet, vorliegt, oder daß schon ursprünglich mehr als vier Drüsenanlagen vorhanden sind. In meinen Fällen habe ich, wie erwähnt, nie mehr als vier Drüsen, je zwei auf beiden Seiten, gefunden, so daß, wenn auch die Mehrzahl zugegeben werden muß, sie doch relativ selten sein muß.

Abnorm kann weiter die Lage der Epithelkörperchen sein. Im Grunde genommen findet eine jede Variation in der örtlichen Disposition in der Entwicklung ihre Erklärung, ausgenommen die sekundären Verdrängungen durch die Kröpfe; gerade darum aber ist es schwer, die Norm dem pathologischen gegenüber zu bestimmen. Beim Menschen sind bis jetzt zwei Orte bekannt, die sicherlich für abnorm betrachtet werden können: a) Die intrathyreoidale Lage, die bei manchen Tieren physiologisch ist (Kohn), beim Menschen eine seltene Verschmelzung darstellt. Der leichteste Grad ist, wenn die Parathyreoidea in die Kapsel der Schilddrüse eingebettet erscheint, so daß sie in einer kleinen Ausbuchtung derselben liegt (Kohn), wie ich das in vier Fällen zu sehen Gelegenheit hatte; einen weiteren Grad stellt die Verschmelzung des größten Teiles ihrer Peripherie mit der Substanz der Schilddrüse dar, aus der sie sich nur wenig hervorwölbt; das habe ich einmal, in dem unten zu erwähnenden Falle von Hämorrhagie gesehen. Kürsteiner beschreibt bei Foeten und Neugeborenen ähnliche Verhältnisse; auch er sah keine vollständige Einbettung, bei der das Epithelkörperchen ganz von der Thyreoidea umschlossen wird, wie das Schaper, Schreiber, Hulst und Petersen beschreiben. Es wäre notwendig, in anatomisch genau untersuchten Fällen, in denen das eine oder andere Epithelkörperchen fehlt, die ganze Schilddrüse an Serienschnitten durchzumustern. b) Die Parathyreoidea kann tief in den Körper der Thymus eingebettet vorkommen, wie das Kürsteiner, Schaffer und Erdheim erwähnen.

Ebenfalls embryologisch begründet ist das Auftreten von Thymusläppchen in der Nachbarschaft der Epithelkörperchen. Nach der heutigen Lehre der Embryologie sollen beide Parathyreoideae mit je einer Thymusanlage von der betreffenden Kiementasche ausgehen; aus der Tymus III wird der Körper der eigentlichen Thymus, die, wie ich erwähnte, meistens in Verbindung mit dem Epithelkörperchen III bleibt; die Thymusanlage IV dagegen bildet sich beim Menschen zurück. Neben beiden Parathyreoideae können nun Thymusläppchen erscheinen, wie das zuerst von Schreiber, dann von Kürsteiner, Benjamins, Petersen und Erdheim erwähnt wird. a) Bei dem

oberen ist es möglich, daß es von einer kleineren oder größeren, lappigen Thymus begleitet wird, der dann das Epithelkörperchen entweder einfach anliegt, oder in die es eingebettet ist. Beides habe ich je zweimal gesehen, und zwar immer auf der einen Seite, bei Individuen, bei denen die Rückbildung der eigentlichen Thymus ausblieb. Es ist aber möglich, daß die sonst nur etwas vergrößerte Parathyreoidea in ihrer Kapsel Läppchen von Thymusgewebe einschließt; dies habe ich einmal gefunden.

Bei einem 13jährigen Mädchen war das rechte obere der sonst normal gelagerten Epithelkörperchen zweimal so groß, wie das entsprechende linke: 10 : 6 : 5; es war oval, und durch seine gespannte Kapsel scheinen zwei verschiedene Hälften durch: die obere mehr bräunlich, intransparent, die untere grauweiß, fast durchsichtig, fein vascularisiert. Mikroskopisch ist der Unterschied an den gefärbten Präparaten ein noch mehr auffallender; die blaß gefärbte Parathyreoideasubstanz sticht scharf gegen die dunkle Thymushälfte mit typischen Hassalschen Körperchen hervor. Die Abgrenzung beider ist durch eine Lage collagenen Bindegewebes scharf bezeichnet, die nur an einer Stelle durchbrochen erscheint, wo sich dann die beiden Elemente durchwachsen.

Neben der in die Schilddrüse eingebetteten Parathyreoidea sah ich einmal, in dem unten zu beschreibenden Falle von Hämorrhagie, deutliches lymphatisches Gewebe, wie das von Petersen beschrieben wird. — In all diesen Fällen kann das die Parathyreoidea begleitende Thymusgewebe entweder auf die Anlage der Thymus IV zurückgeführt, oder wie es Benjamins und andere glauben, auf eine Abschnürung aus der Thymus III bei deren Wanderung bezogen werden. Die Frage kann nur embryologisch entschieden werden. — b) Auch das untere Epithelkörperchen kann, wenn es überhaupt isoliert liegt, von Thymusgewebe begleitet werden; dieses kann auch hier mehr das Bild eines der Parathyreoidea einfach anliegenden Thymusläppchens haben, oder mit dem Epithelkörperchen in eine Kapsel eingeschlossen sein. Beides sah ich je einmal.

Das letztere bei einem 1½jährigen Mädchen, bei welchem zwischen der oberen Spitze der Thymus und dem unteren Pole der Schilddrüse ein Gebilde von 1 cm Länge, 8 mm Breite lag, von ovaler Gestalt, mit reichlichem Gefäßnetze. Nach der mikroskopischen Untersuchung war in dem typischen Thymusgewebe das untere Epithelkörperchen eingebettet.

Bei der unteren Parathyreoidea kann das lymphatische Gewebe nur durch Abschnürung aus Thymus III herstammen.

Hierher gehören weiter die in der Nachbarschaft der Epithelkörperchen entwickelten Cysten. Solche wurden bei der Katze zuerst von Kohn (1896) und Nicolas (1896), bei den menschlichen Foeten von Kürsteiner (1898), bei Erwachsenen von Verdun, Benjamins. Petersen, in Anschluß an Thyreoaplasie von Maresch, Aschoff, Peucker und Erdheim beschrieben. Ihre Einteilung auf embryologischer Grundlage hat Verdun folgenderweise gegeben: 1. Aus der III. Kiementasche entstandene Cysten liegen in der Spitze der Tymus oder neben dem Epithelkörperchen III; sie sind mit kubischem, cylindrischem, manchmal auch mit Flimmerepithel ausgekleidet (Kürsteiner, Erdheim). 2. Die aus der IV. Kiementasche entstehenden begleiten die obere Parathyreoidea, eventuell die derselben benachbarte Thymus (Benjamins, Erdheim). 3. Aus der lateralen Schilddrüsenanlage, aus dem postbranchialen Körper entwickelt entsprechen sie dem „canalis centralis" von Prenant; hierher gehören außer gewissen Cysten bei der Thyreoaplasie die Cyste, die Peucker neben einer intrathyreoideal gelegenen Parathyreoidea fand. 4. Sie können aus der Schilddrüse entstehen, wenn sich deren abgeschnürte isolierte Alveolen in der Nachbarschaft der Epithelkörperchen cystisch erweitern, also kleine isolierte cystische Kröpfe bilden. 5. Sie entwickeln sich aus der Thymus, deren Hassalsche Körperchen, wenn sie zerfallen, große, ganze Thymusläppchen einnehmende Cysten bilden sollen. — Fusari nennt die den Epithelkörperchen irgendwie angeschlossenen Cysten, ohne Rücksicht auf ihren Ursprung einfach „vesicole parabranchiali", ein Name, der zuerst von Cevidalli eingeführt wurde. Neuerdings gibt Erdheim eine Zusammenfassung dieser branchialen Cysten. Nach ihm sind neben dem oberen Epithelkörperchen zwei Arten von Cysten zu unterscheiden: a) solche, die in keiner engeren Beziehung zur Parathyreoidea sind, einfach in deren Nachbarschaft liegen; sie wurden bisher ausschließlich bei Foeten und neben Thyreoaplasie gefunden und lassen sich von indifferenten Teilen der lateralen Anlage ableiten, die sich bei Erwachsenen völlig zurückbilden; b) solche,

die in inniger Beziehung zum Epithelkörperchen stehen, in dessen Substanz mehr oder weniger eingebettet erscheinen, und aus den undifferenzierten Teilen der IV. Kiementasche entstehen; sie entsprechen vielleicht dem hypothetischen Ausführungsgange der Parathyreoidea, wie es Welsh und Benjamins denken. Sie sind alle einschichtig ausgekleidet, entsenden solide oder mehr hohle Ausbuchtungen, und haben Anhänge, die Speicheldrüsen ähnlich sehen. Die Cysten der unteren Parathyreoidea sind nach ihm viel häufiger und darum besser bekannt; sie entstehen alle aus der III. Kiementasche und haben einen dem oben beschriebenen entsprechenden Bau. Theoretisch gibt Erdheim zu, daß auch innerhalb der Epithelkörperchen Cysten branchialen Ursprungs vorkommen könnten.

Die in meinen Fällen gefundenen Cysten sind folgende:

1. Bei einem 38 Jahre alten Manne ist die Schilddrüse gleichmäßig vergrößert mit einem ausgesprochenen Processus pyramidalis. Die Arteria thyreoidea inferior erreicht beiderseits in der Mitte des hinteren Randes die Schilddrüse und teilt sich daselbst in zwei Äste. Der Teilung liegt links eine 2 cm lange, 5 mm breite, rötlichbraune Parathyreoidea, rechts in derselben Höhe eine Cyste und unterhalb derselben ein Epithelkörperchen von 9 mm Länge und 4 mm Breite an. Unterhalb beider unteren Pole je ein längliches, $1\frac{1}{2}$ cm langes, 2—3 mm breites Epithelkörperchen, welches den unteren Ast der Arteria thyreoidea umfaßt. Die Cyste ist $1\frac{1}{2}$ cm lang, 8 mm breit, länglich oval; ihre äußerst feine Kapsel läßt eine wasserklare Flüssigkeit durchscheinen. Mikroskopisch ist am oberen Pole der Parathyreoidea, mit deren bindegewebigen Kapsel zusammenhängend, von dem eigentlichen Parathyreoidealgewebe durch einige Lagen collagenen Bindegewebes geschieden, die Cyste zu sehen; sie ist von einem 1—4 schichtigen, kubischen, flimmerlosen Epithel bekleidet, das sich am unteren, dem Epithelkörperchen zugewandten Pole abflacht. Ausbuchtungen, Verdickungen oder Speicheldrüsen ähnliche Gebilde, sowie Thymusteile sind in den angelegten Serienschnitten nicht nachweisbar.

2. Bei einem 30jährigen Mann fand sich neben drei normalen Epithelkörperchen das vierte rechte obere vergrößert; es war abgerundet, von 11 mm Durchmesser, durchscheinend, an der Schnittfläche in zahlreiche kleine Fächer abgeteilt. Mikroskopisch besteht es aus zwei Teilen; die Mitte des Gebildes ist ein System von hellen, kleineren und größeren Cysten, das ein wahres kavernöses Gewebe bildet und das, wie von einer Kapsel, von einem 1 mm breiten, dunklen Ringe eingeschlossen wird. Das letztere entspricht dem zusammengedrückten, sonst normalen Parathyreoideagewebe, dessen Epithelbalken fast ausschließlich aus Hauptzellen bestehen und nur ganz vereinzelt einige oxyphile Zellen enthalten; im

Bindegewebe sind reichlich Fettzellen vorhanden. Die Bekleidung der mittleren Hohlräume ist entweder endothelartig abgeflacht, schwer zu unterscheiden, oder ein einschichtiges, niedrig kubisches, oder ein blasseres, 2—3 schichtiges höheres kubisches Epithel, das kleine Ausbuchtungen bildet. Die einzelnen Cysten sind von verschiedener Größe, sie stehen, wie das hervorspringende Leisten beweisen, vielfach miteinander in Verbindung und erreichen im Hilus des Epithelkörperchen dessen Oberfläche. Ihr Inhalt ist entweder feinkörnig krümelig oder mehr fädig, und enthält scharf umgrenzte kleinere und größere Kugeln beigemischt, die sich nach van Gieson intensiv hellgelb färben und in ihrem homogenen Zentrum zahlreiche, feine, bräunliche Pigmentkörnchen zeigen. Ein Übergang zwischen den Cysten und den Epithelbalken ist nicht nachweisbar. Im Hilus der Parathyreoidea sind neben diesen Cysten noch zwei weitere Gebilde nachweisbar: kleine Gruppen von acinösen Drüsen, die durch ihre helle Farbe Speicheldrüsen ähneln und in offener Verbindung mit den größeren Hohlräumen stehen; etwas weiter entfernt dagegen an einem größeren Gefäßstamme ein Gebilde von gewundenen Tubulis, deren enge Räume von hohem Cylinderepithel bekleidet und mit colloidartiger, homogener Masse ausgefüllt sind.

3. Neben diesen größeren cystischen Gebilden fand ich mikroskopisch öfters in der Nachbarschaft, meistens im Hilus des Epithelkörperchens, kleine drüsenartige Epithelhaufen, die man in zwei Typen unterscheiden kann: a) Einschichtig bekleidete, einräumige, kleinere oder größere Hohlräume, die zwischen den größeren Gefäßen des Hilus, diesen angeschmiegt liegen, und meistens in deren Richtung oblong erscheinen. Sie verzweigen sich nicht, enden blind und sind in keinem Zusammenhange mit den Epithelbalken der Parathyreoidea. Ihre Bekleidung ist heller wie die angrenzenden Haupt- oder oxyphilen Zellen, und ist plattgedrückt oder kubisch. Ihr Inhalt ist entweder feinkörnig, blaß, oder intensiv gefärbt, homogen colloidartig. Solche fand ich neben der oberen Parathyreoidea zweimal, neben der unteren dreimal. b) Die dem oben beschriebenen ähnlichen tubulösen Gebilde, welche als kleinere oder größere Haufen meist etwas entfernter vom Epithelkörperchen liegen und aus 5—8 Lumina bestehen, fand ich außer dem erwähnten Falle bei drei unteren Parathyreoideae. Sie sind hoch kubisch oder cylindrisch bekleidet und haben einen colloidartigen, homogenen Inhalt.

Wenn man die Angaben der Entwicklungsgeschichte und die oben angeführten Einteilungen von Verdun und Erdheim in Betracht zieht, so sind die beobachteten cystischen Gebilde so zu verstehen: 1. Die große Cyste, da sie in keinerlei Verbindung mit dem Epithelkörperchen steht, da sie uniloculär, von einfachem Epithel bekleidet ist, und da sie keine Thymusläppchen oder sonstige Drüsenanhänge hat, ist identisch mit

dem bei Thyreoaplasie und auch in Foeten beobachteten, dem Canalis centralis Prenants entsprechenden Reste der lateralen Schilddrüsenanlage und könnte als solche Cystis postbranchialis genannt werden. 2. Die in dem Hilus der Epithelkörperchen liegenden eincystischen und tubulösen Gebilde stehen in enger Beziehung zu der Parathyreoidea, sie sind zum Teil in dieselbe eingebettet, entwickeln sich aber nicht von diesen. Da sie wahrscheinlich aus dem undifferenzierten Epithel der Kiementaschen entstehen, werden sie richtig als cystides et tubuli branchiales bezeichnet. 3. Das polycystöse Gebilde steht ebenfalls in inniger Beziehung zur Parathyreoidea; es ist von einem variationsfähigen Epithel bekleidet und scheint somit ebenfalls aus einem undifferenzierten Reste der Kiementaschen abzustammen (aus dem Ductus parathyreoideus im Sinne Welsh und Benjamins); es ist ein polykystoma branchiale. Mit dieser Benennung wäre es von cystischer Degeneration des Epithelkörperchen (degeneratio cystica Petersen, cystadenoma parathyreoideum Erdheim) zu unterscheiden, obzwar nach den bisherigen kurzen Beschreibungen kein durchgreifender Unterschied zwischen beiden festzustellen ist.

Für eine Entwicklungsanomalie muß endlich jene Epithelmetaplasie gehalten werden, welche einmal an den Epithelkörperchen gefunden wurde.

Bei dem schon oben erwähnten Falle der postbranchialen Cyste war an beiden großen oberen Epithelkörperchen ihre intensiv braunrote Farbe auffallend. Mikroskopisch bestanden beide aus zwei verschiedenen Elementen. Der eine Teil, dem einen Pole entsprechend, zeigt im großen und ganzen den Bau der normalen Parathyreoidea. Der andere größere Teil dagegen besteht aus Balken von Cylinderepithelzellen. In diesen Balken, die in Quer- und Längsschnitten anzutreffen sind, haben die Zellen abweichend von der normalen Parathyreoidea ausschließlich die Neigung zur Palisadenanordnung, indem die Kerne sämtlich gegen die Peripherie der Balken verschoben sind. Die Form der Zellen ist hoch kubisch bis cylindrisch; ihr Protoplasma ist grobkörnig, färbt sich gut mit Eosin, ihr Kern ist blaß, durchschnittlich 1⅓ μ groß, rund. Die Zellen bekleiden überall einschichtig die Räume des Bindegewebsnetzes; sie legen sich dabei mit ihren zentralen Oberflächen entweder dicht aneinander, oder sie umschließen kleinere, größere, runde oder unregelmäßig gebuchtete Hohlräume. Dieselben werden entweder von runden, homogenen, colloidartigen hyalinen Tropfen, oder von einer feingranulierten, dem Protoplasma ähnlich gefärbten, meistens aber viel feineren Masse erfüllt; anderswo sind in

ihnen desquamierte Zellen oder eigentümliche Kernhaufen zu sehen, die aus eng zusammengepreßten, dunkel gefärbten, 10—15 nackten Kernen zu bestehen scheinen, um die herum kein Protoplasma nachzuweisen ist. Ein großer Teil der Hohlräume enthält neben diesen Bestandteilen typische Schatten von roten Blutkörperchen, hier und da mit pigmentbeladenen Leukocyten vermischt. Diese hämorrhagischen Räume sind hauptsächlich in der rechten Parathyreoidea sehr zahlreich, und dementsprechend ist in der Drüse eine große Menge eisenhaltigen Pigments abgelagert. Das letztere liegt entweder in mehr blassen, feinen Körnchen innerhalb der Epithelzellen, und zwar der Hauptzellen der angrenzenden normalen Parathyreoideabalken, oder aber in Form von braungelben, gröberen Haufen im Bindegewebe. Einige größere Lücken des Bindegewebes sind mit Zellen gefüllt, die, sehr polymorph, aus ihrem Zusammenhange gelöst, durcheinander gemischt erscheinen und hier und da den oxyphilen Farbenton annehmen. Übergänge zwischen diesen cylindrischen und den mehr normalen Teilen der Drüse sind nicht nachzuweisen.

Ohne theoretische Erwägungen anzuknüpfen, möchte ich nur die Frage aufwerfen, ob man diese Veränderung nicht auf eine mangelhafte Differenzierung der primären Anlage zurückführen könnte, umsomehr, da die beiden unteren Epithelkörperchen normal gebaut, neben dem einen oberen dagegen noch die erwähnte postbranchiale Cyste, als Entwicklungsstörung zu finden war?

b) Primäre Erkrankungen.

Es sind da die Veränderungen zusammengefaßt, die unabhängig vom übrigen Körper sich primär im Epithelkörperchen entwickeln.

Die erste Gruppe bilden die infolge von Sekretionsanomalien sich bildenden Cysten. Solche Retentionscysten erwähnt zuerst Kohn (1900), dann Benjamins, der in der Mitte einiger Epithelkörperchen mit flachem (nie cylindrischem) Epithel bekleidete, Colloid führende Hohlräume gesehen hat; Petersen spricht von einer cystischen Degeneration, die er in seinen 100 Fällen 6 mal gefunden haben will; die kleineren und größeren Cysten können nach ihm die eigentliche Parathyreoidea ganz zusammenpressen und enthalten entweder eine blasse, homogene oder mehr colloide, manchmal aus Zellentrümmern bestehende Masse. Aus seiner mangelhaften Beschreibung ist aber schwer zu bestimmen, inwiefern er auch die oben beschriebenen embryologischen, branchialen Cysten unter diesem

Namen zusammenfaßt. Eine wahre polycystische Entartung hat Schaper (1896) bei einem Schafe gesehen. Retentionscysten „in Form von Follikeln“ hat Erdheim 19 mal gefunden; außerdem beschreibt er bei einer 83 Jahre alten Frau an der Stelle der linken unteren Parathyreoidea ein cystisches Gebilde, welches etwas größer wie das normale Epithelkörperchen war und mikroskopisch aus zahlreichen, kommunizierenden, epithelbekleideten Hohlräumen besteht, mit geronnenem Inhalte. Der Rest der Parathyreoidea lag zusammengedrückt einem Pole des Gebildes an; er gibt aber nicht an, wie er dasselbe von dem oben beschriebenen Polykystoma branchiale unterscheiden will. Im allgemeinen steht es fest, daß colloidführende Hohlräume in wechselnder Zahl vom 20. Jahre an in den Epithelkörperchen normalerweise vorkommen; da wir ihre physiologische Bedeutung einstweilen nicht kennen, ist ihre pathologische Würdigung nicht durchführbar. Eine gewisse Durchschnittszahl und Größe annehmend, kann man zwei Abweichungen feststellen: a) die Follikeln können an umschriebener Stelle in solcher Zahl vorhanden sein, daß die Struktur an die der Schilddrüse erinnert; das habe ich 5 mal gesehen; b) die Follikeln können sich zu wahren kleinen Cysten erweitern, mit verschiedenem aus Haupt-. vacuolären oder oxyphilen Zellen bestehendem einschichtigem Belage und verschiedenem Inhalte. Solche habe ich vereinzelt in 12% der Fälle gefunden.

Eine andere Gruppe der hierher gehörenden Veränderungen bilden die Hämorrhagien. Die bedeutende Schwankung der Gefäßweite wird schon von älteren Forschern erwähnt. Schaper beschreibt bei dem Schafe eine wahre cavernöse Umwandlung; Kohn sah mit Blut gefüllte Cysten. Vereinzelte Blutungen werden von Benjamins und Petersen erwähnt; systematische Untersuchungen in dieser Richtung machte Erdheim im Anschluß an 8 Fälle von Blutungen und kam dabei zu folgenden Ergebnissen. Die Blutungen sind bei den Erwachsenen sehr selten; er fand sie ein einziges Mal bei einem 58 jährigen Manne; es war auffallend, daß sich um die bluterfüllten Räume eine kernarme, pigmentierte, faserige Bindegewebsschicht entwickelte. Die anderen Fälle beziehen sich

auf Kinder im ersten Lebensjahre, woraus er auf eine gemeinsame Ätiologie, namentlich auf den asphyktischen Ursprung der Blutungen schließt, da er dieselben auch bei einem asphyktischen Neugeborenen nachweisen konnte. Die Blutung entsteht perivasculär, von hier bricht sie zwischen die Parenchymzellen durch, wo sie sich große, glattwandige, epithelbekleidete Hohlräume auswühlt. Die Räume werden später sonderbar abgekapselt, sie rücken zur Peripherie der Epithelkörperchen, wo sie sich langsam verkleinern und unter Zurücklassen eines Pigmentes gänzlich resorbiert werden. Die roten Blutkörperchen zerfallen selbst nicht, sondern ihr Farbstoff wird ausgelaugt und ihr Körper von Wanderzellen weggeschafft.

Unter meinen Fällen habe ich dreimal Blutungen gefunden, bei einem Erwachsenen und bei 2 Kindern. Kurz zusammengefaßt möchte ich dieselben beschreiben, nicht um eine Kritik der Erdheimschen Angaben zu geben, dies wäre nur an einem größeren Kindermateriale möglich, sondern weil seine Fälle bis zurzeit vereinzelt dastehen, und da die hiesigen Fälle gewisse Abweichungen von den seinigen aufweisen.

1. Die Blutungen beim Erwachsenen beziehen sich auf den oben beschriebenen cystisch-cylinderzelligen Fall. Es wurde erwähnt, daß das Blut, beziehungsweise die ausgelaugten roten Blutkörperchen in von Cylinderzellen ausgekleideten Hohlräumen liegen, wobei die Zellen der angrenzenden Epithelbalken und das spärlich vorhandene Bindegewebe mit Pigment beladen sind. Das spricht dafür, daß die Blutung schon seit längerer Zeit besteht, und doch fehlt die von Erdheim beschriebene Vernarbung, welche also auch bei Erwachsenen nicht regelrecht aufzutreten braucht.

2. Bei einem 19 Monat alten Mädchen werden, dem linken Lappen der normal entwickelten Schilddrüse anliegend, am hinteren Rand und am unteren Pole je eine normale Parathyreoidea gefunden. An dem rechten unteren Pole war kein Epithelkörperchen zu finden, am rechten hinteren Rande dagegen saß in die Schilddrüse eingebettet, aus derselben sich hervorwölbend ein dunkel bläuliches, prall elastisches, kugeliges Gebilde von 4 mm Durchmesser. Mikroskopisch erwies sich letzteres als die Parathyreoidea, die mit ihrem $\frac{2}{3}$ Teile in die fibröse Kapsel der Schilddrüse eingebettet ist und neben welcher, zwischen ihr und der Thyreoideasubstanz, einige rundliche lymphoide Läppchen zu finden sind. Die Parathyreoidea selbst ist von einer fibrösen Kapsel eingeschlossen und besteht aus kleineren und größeren, mit Blut gefüllten Hohlräumen, die von miteinander verflochtenen Septen getrennt erscheinen. Die größeren

Räume sind vielfach ausgebuchtet dadurch, daß sich von ihren Wänden mehr oder weniger hohe und breite Leisten erheben, die die Reste durchgerissener Scheidewände der benachbarten Räume darstellen. Die Räume sind überall von einem ein- bis zweischichtigen, flachen oder kubischen, vacuolären Epithel bekleidet, über das sich an manchen Stellen noch ein Endothelbelag legt. Die Septen bestehen entweder aus einigen Lagen collagenen Bindegewebes mit eingelagerten schmalen, länglichen Fibrocyten, oder aber sie sind bedeutend breiter und enthalten dann im Bindegewebe typische Inseln vacuolärer Parathyreoidealzellen. Diese Inseln sind teils solid, teils enthalten sie kleine Räume, ebenfalls mit Blutzellen erfüllt. Den intracystischen Blutkörperchen beigemischt, sowie im Bindegewebe der Septen und der Kapsel sind Wanderzellen, mit feinkernigem oder grobscholligem Pigment beladen, anzutreffen. Die eigentlichen Blutgefäße sind zu engen Spalten komprimiert, die scheinbar in keinem Zusammenhange mit den schon fertigen Bluthöhlen stehen.

Ihrer Ausdehnung nach übertrifft also die vorliegende Blutung bedeutend diejenigen Erdheims, da das Parathyreoidealgewebe ausschließlich auf die erwähnten septalen Inselchen reduziert ist. Außerdem ist es auffallend, daß von einer Abkapselung und peripherischen Verschiebung der Blutungen hier keine Rede sein kann, obzwar das Kind mit 6 Monaten älter als das älteste von Erdheims Fällen war.

3. Bei einem 50 Tage alten Knaben, bei dem Parathyreoideae unter den unentwickelten Fettläppchen schwer aufzufinden sind, wird neben drei normalen Drüsen die rechte obere als ein stecknadelkopfgroßes, rotbraunes Kügelchen von 2 mm Durchmesser an die hintere Fläche der Schilddrüse angewachsen gefunden. Mikroskopisch besteht das Epithelkörperchen aus diffus angeordneten vacuolären Zellen, unter denen im Hilus, der der Hinterfläche der Schilddrüse flach anliegt, querliegende, längliche buchtige, unter der Kapsel dagegen peripherisch sowohl an beiden Polen, wie an der Konvexität runde Räume zu sehen sind. Dieselben sind mit wohlerhaltenen, dichtgedrängten roten Blutkörperchen gefüllt und mit einschichtigem, niedrig-kubischem, ebenfalls vacuolärem Epithel ausgekleidet. In den Hohlräumen sowohl wie im spärlichen Bindegewebsnetze sind mit bräunlichem Pigment beladene Wanderzellen zu finden. Die abgekapselten, circumscripten Blutaustritte innerhalb der Epithelbalken nehmen also mehr die Peripherie der Drüschen ein.

Obzwar ich mich nicht für berechtigt fühle, mit meinen zwei Fällen die Angaben Erdheims einer definitiven Kritik zu unterziehen, so scheinen mir diese Fälle doch zu beweisen, daß einfach aus dem Alter des Kindes auf die Zeit der Blutung zu schließen und so den pathologischen Verlauf der Hämorrhagien zusammenzustellen nicht zulässig ist, und daß die während der Geburt entstandene Asphyxie als alleinige Ursache dieser Blutungen sehr unwahrscheinlich ist.

In der dritten Gruppe sollen kurz die Veränderungen des bindegewebigen Gerüstes zusammengefaßt werden. Das Verhalten desselben ist von drei Momenten: von der Vascularisation, der Menge des eigentlichen collagenen und des Fettgewebes abhängig. Was die Vascularisation betrifft, so ist es schon seit Schaper eine mehrfach hervorgehobene Tatsache, daß die Zahl und Weite der Gefäße innerhalb sehr breiter Grenzen schwankt; bei einzelnen findet man kaum sichtbare enge Spalten, bei anderen dagegen ein kavernöses System erweiterter Bluträume, und das viel öfters, als daß man es kurzweg als pathologisch bezeichnen könnte, wie das Benjamins tut. Eine Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Schilddrüse oder anderer allgemeiner Verhältnisse konnte ich nicht nachweisen. Das collagene Gewebe begleitet normalerweise nur die größeren Gefäßstämme und bildet höchstens im Hilus der Drüse einige dickere Balken. In der Drüse selbst haben die meisten Forscher (Schaper, Schreiber, Benjamins), denen ich mich anschließen kann, um die Balken herum, unter dem Endothel überhaupt keine collagenen Fasern gesehen, nur einige erwähnen (Petersen) das Vorkommen derselben als normal. Die Beantwortung dieser Frage gehört der normalen Histologie zu, und ich möchte mit ihr nicht der Arbeit Getzows vorgreifen. Sicher ist es, daß eine diffuse, über die ganze Drüse verbreitete Bindegewebsentwicklung, mit Verbreiterung der intertrabekulären Septen nicht als normal betrachtet werden kann. Eine derartige Wucherung, die man vielleicht als Sklerose (parathyreoiditis chronica fibrosa) bezeichnen könnte, habe ich in zwei Fällen an je einem der sonst normalen 4 Epithelkörperchen gefunden. Für ihr Entstehen konnte keine Ursache nachgewiesen werden. Die Menge des Fettgewebes ist ebenfalls physiologisch sehr verschieden und scheint zwei Regeln unterworfen zu sein: sie vermehrt sich mit dem zunehmenden Alter stetig (Benjamins, Petersen, Erdheim), und sie ist vom allgemeinen Zustande des Körpers unabhängig. Aus dem ersteren folgt, daß eine starke Vermehrung des Fettes (Lipomatose), die hie und da mit einer totalen fettgewebigen, lipomatischen Umwandlung der Drüse einhergeht, in den jüngeren Jahren, als pathologisch

zu betrachten ist; das wird von Benjamins, Petersen und Erdheim erwähnt, und dasselbe konnte ich an einer oberen Parathyreoidea eines 32 Jahre alten Mannes beobachten. Die erwähnte Unabhängigkeit der intraglandularen Fettentwicklung konnte ich in meinen Fällen ebenfalls nachweisen, mit der Einschränkung, daß man bei starker Emaciatio universalis manchmal — ich sah das zweimal — eine ausgesprochene Atrophie der Fettzellen mit der Bildung der charakteristischen, körnigen, sternförmigen oder mehr abgerundeten, gelblich pigmentierten Zellen nachweisen kann.

Die bis zurzeit bekannt gewordenen Tumoren der Epithelkörperchen, auf deren Möglichkeit schon Sandström hinwies, kann man in zwei Gruppen teilen. In die erste gehören die extrathyreoidealen Geschwülste, deren zwei bekannt sind: der von Erdheim und von Mac Callum. Im Falle von Erdheim war in dem 18 jährigen Individuum eine einzige Parathyreoidea nachweisbar unter dem unteren Pole der Schilddrüse in keinerlei Verbindung mit derselben; ihre Maße waren: $2\frac{1}{2} : 1\frac{1}{2}$ cm. In dem feinen, schwach vascularisierten Stroma der Geschwulst sind Stränge und unregelmäßige Haufen von Epithelzellen eingebettet, die völlig den Zellen der normalen Parathyreoidea entsprechen und zwischen welchen hier und da colloide Tropfen zu sehen sind; ausgesprochene Follikel fehlen. In einem Schnitte war eine einschichtige Cyste mit verfettetem Inhalte nachzuweisen. Mac Callum fand bei einem 26 jährigen Nephritiker unter dem unteren Pole des Seitenlappens einen sphärischen, weichen, gelblich-weißen Körper, von 2 cm Durchmesser; die beiden anderen Epithelkörperchen waren normal. In dem feinen Stroma liegen miteinander verflochtene Stränge, die aus typischen Parathyreoidealzellen mit kleineren und größeren Haufen von oxyphilen Zellen bestehen. In den Trabekeln sind zahlreiche, verschieden große Follikel mit verschiedenem Inhalte, an einem Orte mit Blutpigment; Colloid fand er nicht. Im Zentrum des Gebildes ist ein größerer Hohlraum, von Flimmerepithelien bekleidet zu sehen. Mitosen waren in großer Zahl nachzuweisen. In beiden Fällen ist nicht nur die Lage der betreffenden Geschwülste, sondern auch ihr typischer Bau ein Beweis ihres Ursprunges. — Bei der

zweiten Gruppe kann man von intrathyreoidealen Tumoren sprechen, die von Benjamins und Hulst bekannt gemacht wurden. Benjamins sah bei einem 57 jährigen Manne in der rechten Schilddrüsenhälfte eine Geschwulst, die sich in drei Jahren zu Kindskopfgröße entwickelte und nach der Exstirpation rezidivierte. In dem bindegewebigen Gerüste der Geschwulst sind Zellen in Gruppen angeordnet, die denen der Epithelkörperchen ähnlich sind; sie haben einen blassen Kern, helles Protoplasma und zeigen die Tendenz, sich palisadenförmig anzuordnen; nur sind sie etwas größer wie normale Parathyreoideazellen. Hier und da sind colloide Kugeln und spärliche Mitosen nachweisbar. In der Kapsel der Geschwulst lag eine normale Parathyreoidea. Er hält die Geschwulst, die nicht auffallend malign ist infolge der Ähnlichkeit ihrer Zellen für parathyreoideal. Hulst fand bei einer sehr alten Frau, im rechten Lappen der Schilddrüse, hinten-medial, in der Höhe des Isthmus eine Geschwulst: 2,5 cm hoch, 2,5 cm breit und 2 cm dick, in eine verkalkte Kapsel eingeschlossen. In ihrem gefäßreichen Stroma sind zweierlei Zellen zu sehen: die größeren sind polygonal, sie färben sich stark mit Eosin, sind gekörnt, ihr großer Kern zeigt die Merkmale eines degenerativen Zerfalls; die kleineren, die gruppenweise zwischen den anderen eingestreut sind, haben weniger Protoplasma und einen intensiv gefärbten, exzentrischen Kern. Zwischen beiden bestehen die mannigfaltigsten Übergänge; Mitosen hat er keine gefunden. Die Geschwulst soll ein Adenom sein und soll von der Parathyreoidea herstammen. Auffallend ist es, daß er mit keinem Worte eine Erwähnung der anderen Epithelkörperchen macht. In dem Maße, wie die Entstehung der beiden ersten Tumoren unzweifelhaft erscheint, muß die Abstammung der beiden letzteren als sehr fraglich betrachtet werden; in Benjamins Falle handelte es sich um einen operativ entfernten Tumor, dessen topographische Verhältnisse, namentlich das Verhalten der Epithelkörperchen unbekannt blieben, im Gegenteil ist gerade eine normale Drüse in die Kapsel der Geschwulst eingebettet. Der Fall von Hulst ist in dieser Hinsicht ebenfalls mangelhaft beschrieben, da die Epithelkörperchen nicht erwähnt werden. Wie man aus den kurzen Beschreibungen entnehmen

kann, scheint eine Ähnlichkeit zwischen den Zellen der Geschwulst und der normalen Parathyreoidea tatsächlich zu bestehen. Abgesehen aber davon, daß eine derartige Ähnlichkeit zwischen den Zellen der Epithelkörperchen und parenchymatösen, schnellwachsenden Thyreoideaknoten oft zu finden ist, so muß man immerhin die auf Entwicklungsstörungen (aus dem Canalis centralis Prenant) beruhende Entstehung dieser Geschwülste dadurch auszuschließen suchen, daß man das Verhalten der übrigen Epithelkörperchen in Betracht zieht. Im besten Falle könnte man also von parathyreoideaähnlichen Tumoren sprechen.

Mein Fall gehört der ersten Gruppe an.

Bei einer 42jährigen Frau ist die Schilddrüse diffus colloid vergrößert; drei Epithelkörperchen haben eine normale Lage und Größe. Unter dem unteren Pole des rechten Seitenlappens liegt ein ovaler, gegen die Thyreoidea schwach konkaver Körper, $2\frac{1}{2}$ cm lang, $1\frac{3}{4}$ cm breit und $1\frac{1}{2}$ cm dick, der durch lockeres Bindegewebe der Schilddrüse angeheftet ist. Ihre Kapsel ist dünn, überall prall gespannt; auf der Schnittfläche quillt die hellbraune, weiche Substanz hervor, die gleichmäßig, homogen gebaut und fein vascularisiert erscheint. In dem frisch untersuchten Präparate sind verschieden große, scharf umgrenzte Zellen zu sehen, mit zahlreichen, stark lichtbrechenden Kügelchen, die zum kleinen Teil die Fettfärbung geben.

Mikroskopisch besteht die Kapsel aus einigen Lagen faserigen Bindegewebes, aus dem sich zarte Septen, netzförmig in das Innere der Geschwulst erstrecken, und sich mit den Fasern der perivasculären Stränge verschmelzen. Sie bilden zusammen ein feines Gerüst, das die Kapillaren führt und dessen Räume von den Epithelzellen erfüllt sind. Unter der Kapsel sind spärlich Fettzellen um die Kapillaren zu sehen. Nirgends sind elastische Fasern nachweisbar. — Die Epithelzellen selbst bilden Balken und Stränge, die vielfach miteinander verbunden sind und in den Schnitten teils als gewundene Trabekeln, teils als runde oder unregelmäßige Inseln zu sehen sind; sie bestehen aus einer bis zu 20—30 Zellen, wobei sie durch Kompression der dazwischen liegenden Gefäße zu mehr diffusen Zellhaufen zusammenfließen können.

Die Zellen selbst erscheinen in drei extremen Formen, unter denen zahlreiche Übergänge bestehen. Die überwiegende Mehrzahl entspricht dem Typus der Hauptzellen, sie sind also Zellen mit schwachgefärbtem. scholligem Protoplasma. Ihr Kern ist entweder klein, rund und dabei hell, mit feinen Chromatinkörperchen, eventuell dunkel, strukturlos, oder aber groß, die Zelle fast ganz erfüllend, hell. Diese Zellen sind durchwegs stark zusammengepreßt, so daß die gegenseitige Abgrenzung schwierig sein kann (den Syncytien Petersens entsprechend); sie sind darum meist

polyedrisch, vielgestaltig. An manchen Orten ordnen sich die Zellkerne einzelner Balken palisadenförmig an der Peripherie derselben; wenn das am ganzen Umfange des Balkens entstanden ist, entstehen follikelähnliche Gebilde, wobei die Zellen eine mehr längliche, cylindrische Form annehmen können. In diesen palisadenförmigen oder cylindrischen Balken tritt dann gegen die Peripherie der Geschwulst hie und da ein Hohlraum auf. — Der zweite Typus entspricht den vacuolären Zellen: sie sind scharf begrenzte Zellen mit dicker Membran, scheinbar ganz leer, mit einem dunklen, runden Kerne. Sie liegen zerstreut einzeln oder zu Gruppen von 10—15 Zellen angeordnet zwischen den Hauptzellen der Balken, nicht so regelmäßig wie in den normalen Epithelkörperchen. Sie haben überall eine polygonale Form. Es bestehen zahlreiche Übergänge zu den Hauptzellen, aus denen sie sich so entwickeln, daß das Protoplasma derselben um den Kern herum lichtet, sich zur Peripherie der Zelle drängt, wo es endlich verschwindet. — Den dritten Typus bilden die oxyphilen Zellen, die, abweichend von der normalen Parathyreoidea, hier in zwei Formen erscheinen, als große und kleine oxyphile Zellen. Die größeren oxyphilen sind scharf umgrenzte Zellen, deren Protoplasma sich stark mit Eosin und Pikrin färbt. Ihr Kern kann klein, auffallend dunkel gefärbt, homogen, rund oder größer, blasser, fein granuliert, bläschenförmig, oder aber sehr groß, rund oder polyedrisch, unregelmäßig, dunkel sein. Ihr Protoplasma ist meistens fein granuliert, hie und da aber fast homogen, hyalinartig, oder von zahlreichen, verschieden großen Vacuolen durchsetzt; das letztere Verhalten findet man meistens parallel mit dem Auftreten der Kernvergrößerung erscheinen, im Zentrum der dickeren Balken. Die Zellen sind meistens fest aneinander gedrückt, hie und da sieht man aber enge Spalten mit kleinen, runden hyaloiden Kugeln zwischen ihnen erscheinen. Diese großen oxyphilen Zellen liegen entweder zerstreut in den Hauptzellenbalken, oder sie sind selbst zu Balken angeordnet; dieselben bilden teils kleinere und größere Inseln unter der Kapsel der Geschwulst, teils sammeln sie sich in drei breite Streifen, die in Form eines unregelmäßigen H die größte Breite der Geschwulst durchkreuzen. Die kleinen oxyphilen Zellen sind ebenso scharf begrenzt, ihr Protoplasma ist aber etwas spärlicher und heller gefärbt. Ihr Kern ist rund, blaß, mit einigen Chromatinschollen, und ist entweder zentral in der polygonalen Zelle gelegen, oder mehr zu einer Seite verdrückt, wodurch eine palisadenartige Anordnung entsteht; bei der letzteren kann sich die kubische Zelle in eine cylindrische verwandeln. Die Balken dieser Zellen sind entweder solid, oder es treten zwischen den Zellen kleinere und größere, runde oder unregelmäßig buchtige Hohlräume auf, in denen desquamierte Epithelien oder Leukocyten liegen. Diese Balken liegen meistens an der Peripherie der erwähnten H-Streifen oder der groß-oxyphilen Inseln und bilden den Übergang zwischen den Haupt- und groß-oxyphilen Zellen; oder sie bilden selbständige kleine Haufen zerstreut in den Hauptzellenmassen. — Bei keinen der erwähnten Zellen waren Mitosen zu sehen.

Das Fett betreffend, zeigten die frischen Präparate, daß die großen, protoplasmareichen Zellen vollständig frei von Fett sind; in den kleinen Zellen dagegen sieht man neben dem Kerne feine oder etwas gröbere, hie und da die Größe des Kerns selbst erreichende Fetttropfen zu 1—6 in einer Zelle. Glykogen konnte nach der Bestschen Methode reichlich nachgewiesen werden in Form von kleineren und größeren Tropfen und Schollen, die teils rund, teils unregelmäßig kolbig sind. Es füllt die vacuolären Zellen fast ganz an, und ist in großer Menge auch in sämtlichen Hauptzellen; viel weniger enthalten die kleinen oxyphilen, und es fehlt fast ganz in den großen oxyphilen Zellen, so daß in den oxyphilen Balken vorkommende vereinzelte Hauptzellen gerade an ihrem Glykogengehalt am besten zu erkennen sind. In den Balken liegt es hier und da subendothelial, also zwischen den Epithelzellen und der Kapillarwand, wo es schmälere und breitere feinkörnige oder homogene Lagen bildet; vereinzelt trifft man es auch in den Follicularräumen frei zwischen den Zellen.

Der beschriebene Fall reiht sich als dritter denen von Erdheim und Mac Callum an, von denen er sich in der großen Menge und dem eigentümlichen Bau der oxyphilen Zellen, sowie in der Abwesenheit von Mitosen unterscheidet. Erdheim hält seinen Fall infolge Mangels der anderen drei Epithelkörperchen, für eine kompensatorische Hypertrophie, Mac Callum den seinigen für eine adenomatöse Geschwulst, die durch die Reizwirkung der chronischen Nephritis entstanden ist. In dem vorliegenden Falle sind die anderen drei Epithelkörperchen vorhanden, und sie sind normal; das möchte eine isolierte Reizwirkung gerade auf eine Parathyreoidea, wenn sie auch im Sinne Mac Callums vorhanden wäre, ausschließen. In Anbetracht dessen, daß die Struktur der normalen Parathyreoidea im großen und ganzen eingehalten ist, und daß die Veränderung diffus in der ganzen Drüse entwickelt ist, möchte ich den Tumor als: Hyperplasis diffusa bezeichnen, wobei die Abgrenzung von einem eventuellen Adenome des Epithelkörperchens zurzeit gerade so schwierig wäre, wie in anderen drüsigen Organen, namentlich in der Leber, wo die Bezeichnung der bei der Cirrhose sich entwickelnden, teils kompensatorischen Wucherungen vielfach umstritten ist. In dieselbe Gruppe gehören die Fälle von Erdheim und Mac Callum.

Im Gegensatze zu dieser diffusen Hyperplasie findet man hie und da in den Epithelkörperchen eine lokale Anhäufung

einzelner Zellarten, die vielleicht mit bestimmten Funktionen der Drüschen in Zusammenhang stehen. In einem Falle fand ich einen Knoten, der durch Verdrängung der Nachbarschaft eine so intensive Wachstumsenergie darbot, daß man ihn als Nodulus hyperplasticus (Hyperplasis nodularis) bezeichnen könnte.

Bei dem 56 jährigen Manne sind an den typischen Stellen der diffus colloid vergrößerten Schilddrüse, die auch einige parenchymatöse Knoten enthält, die vier Epithelkörperchen nachweisbar. Das linke untere ist groß: 12 mm breit, 8 mm dick, 3 mm hoch; in seinem hellbraunen Gewebe sieht man durch die Kapsel einen rotbraunen runden Knoten durch. An den gefärbten Präparaten sieht man an dessen Stelle in der dunkel gefärbten Drüsensubstanz einen gleichmäßig blassen Knoten von 5 mm Durchmesser, kreisrund. Mikroskopisch zeigt die Peripherie den typischen Bau der Parathyreoidea: die Epithelbalken bestehen fast ausschließlich aus Hauptzellen, zwischen denen zerstreut einige vacuoläre und kleine Haufen oxyphiler Zellen liegen; die kleinen Follicularräume der Balken sind teils mit homogen-colloidem, teils feinkörnigem Inhalt gefüllt. Das perikapillare Bindegewebe ist stellenweise an collagenhyalinen Fasern reich und enthält zahlreiche atrophische Fettzellen. Im Hilus der Drüse liegen in lymphoides Gewebe gebettet eine größere und eine kleinere Cyste, mit einschichtigem, plattem Epithelbelag und colloidem Inhalt. Um den intraglandulären Knoten sind die Epithelbalken in konzentrische Lagen angeordnet, die stark aneinander gepreßt sind. Der Knoten selbst besteht aus einer Epithelzellenmasse, die reichlich von einem Netze erweiterter Kapillaren durchbrochen wird. Die Zellen färben sich durchweg blaß, sind scharf begrenzt und sehr verschieden gebaut. Das Protoplasma ist fast in allen grobschollig und entweder diffus verteilt innerhalb der ganzen Zellmembran oder mehr an der Peripherie angesammelt, wo es häufig die eine Seite einnimmt; es kann aber auch ganz fehlen, so daß die Zelle vacuolär erscheint. Diese vacuolären Zellen können eine bedeutende Größe erreichen und unter Durchbrechen der Zellmembran miteinander zu größeren Hohlräumen konfluieren, in denen den Protoplasmateilen unregelmäßige Kerntrümmer oder ganze Kerne beigemischt sind. Die Kerne können zwei Typen zeigen: ein Teil ist rund, blaß gefärbt, enthält feine Chromatinkörnchen und 1—2 Nucleolen und schwankt in der Größe von 2—6 μ (?), der andere Teil ist unregelmäßig, polyedrisch. Die letzteren können dann entweder klein, homogen, dunkel gefärbt, oder groß und dabei ebenfalls dunkel gefärbt, schollig, eventuell hell, den oben beschriebenen runden ähnlich sein. In den meisten Zellen liegt ein einziger Kern; es kommen aber Zellen mit 2—3 Kernen vor. In der Verteilung der Zellen sind nun zwei Zonen zu unterscheiden. An der Peripherie des Knotens sind die Epithelbalken breit, sie legen sich dicht an die engeren Kapillaren an; die Zellkerne sind regelmäßig rund, das Protoplasma spärlich, vacuolisiert.

erstrecken müssen. Ich kann deshalb nur eine ganz oberflächliche, flüchtige Schilderung der einzelnen Zwerge entwerfen, glaube aber, daß auch diese, namentlich bezüglich ihrer Abstammung, von Interesse sein wird. Ich habe über letztere sehr zuverlässige Auskunft erhalten:

Es sind bis zum Jahre 1873 unter den Bewohnern des Tales niemals derartige Fälle, auch keine von Kretinismus und Kropf vorgekommen. Die jetzt vorhandenen Zwerge stammen alle von 2 Geschwistern, welche am Anfange des vorigen Jahrhunderts im Tale lebten und die geistig und körperlich völlig normal waren: Christian Prinz und Marie Prinz.

A. Christian Prinz, verheiratet mit Marie Jenal aus dem Samnauntale

6 normale Kinder, darunter:

Cajetan Prinz, verheiratet mit Pauline Wallner aus dem Samnauntale und Eduard Prinz, verheiratet mit Josefa Jenal (†) aus dem Samnauntale

Cajetan Prinz: 4 normale Kinder, mehrere mit offenbarem Zwergwuchs, in früher Jugend gestorben und die noch lebende Zwergin:
1. Josefa Prinz, geb. 26. Januar 1880.

Eduard Prinz: 2 normale Kinder und 2 Zwerge:
2. Rudolf Prinz, geb. 25. Aug. 1882.
3. Ulrich Prinz, geb. 27. Mai 1884.

B. Marie Prinz († 1856), verh. mit Nikolaus Jenal aus dem Samnauntale

6 normale Kinder, darunter Susanne Jenal, verheiratet mit Vincenz Messner

3 normale Töchter:

Therese: 10 normale Kinder

Aloisia, verheiratet mit Josef Jenal und Jakoba, verheiratet mit Florian Kleinstein

Aloisia: 6 normale Kinder, 2 Zwerge:
a) geb. 29. August 1876, gest. 10. Januar 1905.
b) 4. Susanne Jenal, geb. 30. Sept. 1873.

Jakoba: 5 normale Kinder, 3 Zwerge:
5. Julius Kleinstein, geb. 15. Juni 1876.
6. Marie Kleinstein, geb. 11. Februar 1880.
7. Julie Kleinstein, geb. 15. Juni 1892.

Wir sehen also, daß unter den Nachkommen zweier gesunder und erblich nicht belasteter Geschwister, bei der männlichen Linie in der zweiten, bei der weiblichen in der dritten Generation, bei beiden aber zur selben Zeit (um das Jahr 1880 herum) Zwergwuchs in mindestens 7 Fällen auftritt.

1. Josefa Prinz in Compatsch, 26 Jahre alt, ist 109 cm (in Schuhen) groß, wohlgebildet, hat zierliche Glieder, lebhafte, geschickte Bewegungen, ein freundliches Wesen, angenehmen Gesichtsausdruck. Die Kopfform ist nicht im geringsten auffallend, die Schilddrüse nicht vergrößert; ihre Stimme ist kindlich, sie singt gut. Ihre Intelligenz ist offenbar völlig normal. Sie betreibt die Schneiderei, mit welcher sie sich und ihre Mutter ernährt, und gilt für eine sehr geschickte („modische") Schneiderin. Sie hat sich mehrfach öffentlich gezeigt, so in München, Innsbruck, Bozen, St. Moritz.

Neben ihr ist auf dem Bilde ihre normalgroße 70jährige Mutter zu sehen (Abbildung 1).



Fig. 1.

2. Rudolf Prinz, 24 Jahre alt, 104 cm in Schuhen, ohne Schuhe kaum 100 cm groß. Quadratische Kopfform, die Tubera parietalia stark vorspringend, der Querdurchmesser zwischen den Tub. parietalia auffallend groß, Nasenwurzel eingesunken, etwas Schnurrbart. Die Stimme ist kindlich, leicht knarrend, es besteht kein Kropf; die Gesichtshaut ist faltig. Die Intelligenz ist nicht abgeschwächt. Die Bewegungen sind lebhaft und geschickt.

3. Ulrich Prinz, 22 Jahre alt, von genau derselben Größe und sonstigen Eigenschaften; nur besteht bei ihm kein Anflug von Schnurrbart.

Neben beiden ist auf dem Bilde (Abbildung 2) ihr normaler ältester Bruder zu sehen.

Beide Zwerge wohnen im Dorfe Laret, im Hause ihres gut situierten Vaters. Rudolf hat die Schneiderei erlernt, betreibt sie aber nicht gewerbsmäßig, weil es schon genügend Schneider im Tale gibt.

4. Susanne Kleinstein (Abbildung 3), 33 Jahre alt, 108 cm groß, im Dorfe Raweisch, wo sie ihrem Vater, der Landwirt ist, den Haushalt besorgt. Bei ihr fällt wohl das ein wenig läppische Wesen auf, aber gröbere Intelligenzdefekte lassen sich auch bei ihr nicht nachweisen. Sie hat einen sehr großen Hirnschädel, eingesunkene, breite Nasenwurzel. die Augen stehen weit auseinander, die Gesichtshaut ist faltig, der Hals



Fig. 2.



Fig. 3.

sehr kurz, es besteht kein Kropf. Die Glieder sind proportioniert, die Bewegungen durchaus geschickt.

5. Julius Kleinstein, 30 Jahre alt, 108 cm groß (in Schuhen). Großer quadratischer Schädel, etwas vorgewölbte Stirn, eingesunkene Nasenwurzel, etwas Bartwuchs auf der Oberlippe, Hals kurz, Gesichtshaut faltig, kein Kropf, tiefe, etwas eigentümliche Stimme. Alle Glieder gut proportioniert, Bewegungen lebhaft und geschickt. Freundliches Wesen, normale Intelligenz. J. K. ist selbständiger Schneider im Dorfe Plan und lebt zusammen mit seiner Mutter und den beiden Schwestern (6 und 7) (Abbildung 4).

6. Marie Kleinstein, 26 Jahre alt, 93 cm groß. Sehr großer, eckiger Schädel, vorgewölbte Stirn, eingesunkene Nasenwurzel, sehr kurzer Hals, faltige Haut am Halse, kein Kropf. Glieder zierlich. Bewegungen sehr

schnell und geschickt. Intelligenzdefekte nicht nachweisbar; sie soll auch in der Schule sehr gut gelernt haben. Da sie zum Arbeiten in der Landwirtschaft, die ihre Mutter mit den normalen erwachsenen Söhnen betreibt, zu schwach ist, beschäftigt sie sich mit weiblichen Handarbeiten.

7. Julie Kleinstein, 14 Jahre alt, 86 cm groß. Sie hat ganz das Aussehen ihrer Schwester Marie, nur erscheint der Hirnschädel verhältnismäßig noch größer als bei dieser. Sie besucht noch — mit bestem Erfolge — die Schule.



Fig. 4.

Über die Art des hier vorliegenden Zwergwuchses kann man ohne genauere, namentlich Röntgenuntersuchungen, natürlich nichts Bestimmtes aussagen. Wenn man aber den bei allen diesen Zwergen vorhandenen vollkommen ebenmäßigen Körperbau, das Fehlen aller Knochen-Verbiegungen und -Auftreibungen, den Mangel von Intelligenzdefekten usw. berücksichtigt, so darf man wohl vermuten, daß sie zu den sogenannten „echten Zwergen" (Sternberg in Nothnagel: Spezielle Pathologie und Therapie, Band 7, 2. Hälfte) gehören.

Bekanntlich kann durch mangelhafte Funktion der Schilddrüse eine Wachstumsstörung der Knochen bedingt werden.

Wie weit das etwa auch hier zutrifft, ist nicht sicher zu sagen, da, wie erwähnt, Abweichungen im Verhalten der Schilddrüsen der Zwerge bei der äußeren Untersuchung nicht bemerkt wurden. Ausgeschlossen ist damit eine Schilddrüsenanomalie, die ja so häufig in hochgelegenen und abgeschlossenen Gebirgstälern zum Kretinismus und Kropf führt, hier nicht. Sie müßte aber auf eine einzige Familie beschränkt geblieben sein, da es unter den übrigen Einwohnern des Tales weder Kropfkranke noch Kretins gibt. Es sind alles wohlgebildete Leute, die von Ackerbau und Viehzucht bei mäßigem Wohlstande unter recht günstigen hygienischen Verhältnissen leben.

Man wird für das Auftreten des Zwergwuchses der Familie Prinz außer den geographischen Verhältnissen aber auch noch die vielen Verwandtenehen in dem einsamen Tale verantwortlich machen müssen, die dort schon seit undenklicher Zeit geschlossen werden. Auch in unserer Abstammungstabelle kehren dieselben Namen immer wieder. Zwar heiraten die katholischen männlichen Talbewohner auch öfter Tirolerinnen aus dem nahen Inntale, Ehen mit den Bewohnern des benachbarten Unter-Engadin kommen aber wegen des protestantischen Glaubensbekenntnisses der letzteren nicht vor, und in der Hauptsache werden die Ehen immer wieder unter den wenigen Bewohnern des Samnauntales selbst geschlossen.

Bemerkenswert ist es, daß die Samnauner jetzt selbst strenge jede eheliche Verbindung mit den normalen Gliedern der Zwergfamilie meiden, ja, man spricht im Tale die Befürchtung aus, daß allmählich die ganze Einwohnerschaft zu Zwergen degenerieren könnte.

Hervorzuheben wäre noch, daß die auf manchen Abbildungen sehr deutlich erkennbare kretinoide Gesichtsbildung bei vollsinnigen Zwergen nicht selten ist (dieses Archiv, 94. Band) und daß sie auf die vorzeitige Verknöcherung der basilaren Knorpelfugen zurückgeführt wird. Der Gesichtsschädel bleibt dadurch klein, der Hirnschädel erscheint ihm gegenüber vergrößert, zuweilen ist er auch wirklich kompensatorisch exzessiv gewachsen. Bei den Abkömmlingen der Marie Prinz ist diese kretinoide Gesichtsbildung sehr deutlich, bei denen des Christian Prinz nur wenig, bei der Josefa Prinz

sogar gar nicht vorhanden. Bei einzelnen der Zwerge habe ich auch schiefstehende Zähne und persistierende Milchzähne gesehen, wie sie bei Kretins häufig sein sollen. Dagegen habe ich, auch bei längerer Unterhaltung. bei keinem der Zwerge irgend nennenswerte Intelligenzdefekte gefunden, höchstens erschienen einzelne in ihrem Wesen etwas zu kindlich und zu wenig selbständig.

VII.

Über Milztumor, Icterus und Ascites bei Lebercirrhose.

(Aus dem Pathol. Institut des städt. Krankenhauses im Friedrichshain zu Berlin.)

Von

Dr. Felix Klopstock.

Bei der Auffassung der Bedeutung des Alkoholismus in der Ätiologie der Lebercirrhose, wie ich sie kürzlich hier (Bd. 184, S. 304) vertrat, sind mir die Begleiterscheinungen der Lebercirrhose, der Milztumor, das Verhalten des Icterus und des Ascites in vieler Beziehung mit bestimmend gewesen.

Sie sind es ferner, auf denen die klinische Diagnose der Lebercirrhose neben dem palpatorischen und perkutorischen Befunde an der Leber selbst in erster Linie beruht, und zu denen sie bei den geringen Fortschritten, die hier die funktionelle Diagnostik gebracht hat, immer wieder zurückkehrt.

So findet eine Darstellung ihres Auftretens und Entstehens seine Berechtigung, die zur Grundlage 250 Fälle von Lebercirrhose aus dem Sektionsmateriale des pathologischen Instituts des städt. Krankenhauses im Friedrichshain hat.

Ich wende mich zuerst dem Milztumor zu, dessen Vorkommen bei der Lebercirrhose ja längst bekannt ist, und dessen Erklärung häufig zur Diskussion gestanden hat.

Frerichs gibt an, daß unter seinen 36 Fällen von Lebercirrhose die Milz 18 mal, also bei der Hälfte der Fälle, vergrößert, meistens fest und dunkelrot, seltener mürbe und weich sei. Bamberger vermißte den Milztumor unter 51 Fällen nur 4 mal, Oppolzer unter 26 Fällen 4 mal. G. Förster fand unter 27 Fällen 20 mal die Milz vergrößert. Naunyn gibt nach einem Materiale von 160 Fällen an, daß der Milztumor höchstens im sechsten Teile der Fälle fehlte. Ich selbst finde ihn in ungefähr vier Fünftel der Fälle (198) vorhanden.

Das Verhalten der Milz ist ein außerordentlich variabeles. In der Regel erscheint sie um das doppelte oder dreifache des ursprünglichen Volums vergrößert, in vereinzelten Fällen erreicht sie einen noch weit höheren Umfang, in vier meiner Fälle ist sie klein und atrophisch. Gewöhnlich steht die Hyperplasie der Pulpa ganz im Vordergrunde, dann wieder ist auch eine Vermehrung des Bindegewebes vorhanden, in einigen Fällen ist gerade das trabekuläre Gerüst sehr stark verdickt. Der Blutgehalt schwankt je nach dem Grade der Stauung. Die Farbe ist wechselnd zwischen dem grauroten und schwarzroten. Sehr häufig scheint die Kapsel beteiligt, ist gleichmäßig oder ungleichmäßig verdickt, oder auch zu einer dicken Schwarte geworden, und mit der Nachbarschaft durch zahlreiche fibröse Stränge verbunden. Bei beginnenden Cirrhosen kommen vielfach, ohne daß hier eine Regelmäßigkeit besteht, weiche, Infektionsmilzen gleichende Formen vor. Mit Fällen hypertrophischer Cirrhose gehen meist große pulpöse Milztumoren einher. Niemals ist in dem Verhalten der Milz ein Unterschied zwischen Potatoren und Nichtpotatoren vorhanden; andererseits weisen Potatoren ohne Cirrhose in der Regel keinen entsprechenden Milzbefund auf.

Als wichtigste Ursache des Milztumors kann die Pfortaderstauung nicht gelten. Wie bereits Senator und Oestreich betonten, ist der Milztumor bereits zu einer Zeit da, wo sich eine Stauung nicht entwickelt hat, fehlt bei anderen Leberkrankheiten, die mit Stauung einhergehen, und entspricht pathologisch-anatomisch nicht einer Stauungsmilz, deren Größe eine geringere, Konsistenz eine derbere, Farbe eine schwarzrote und Blutgehalt ein weit höherer ist. Dieselben toxischen Stoffe, die

die cirrhotischen Veränderungen in der Leber hervorbringen, müssen auch an dem Entstehen des Milztumors den hauptsächlichsten Anteil haben.

Nun ist für die Erklärung des Verhältnisses von Milz- und Lebererkrankung ein Krankheitsbild so wichtig geworden, daß ich es auch zum Ausgangspunkt weiterer Betrachtungen nehmen will, Bantis Splenomegalia mit Cirrhose. Banti hat unter diesem Namen eine in drei Stadien verlaufende Krankheit beschrieben: Im ersten Stadium von der Dauer von 3—5 oder gar 10—11 Jahren bestehen Zeichen der Anämie (Poikilocytose, Mikrocythämie, Mangel einer Leukocytose) und ein großer Milztumor; in einem Übergangsstadium von einigen Monaten gesellen sich Verminderung des Harns, Urobilinurie, leichter Ikterus hinzu; im letzten Stadium führt sie unter langsamem und schmerzlosem Auftreten von Ascites, Zunahme des Ikterus, Verschlimmerung der Anämie zum Tode. Pathologisch-anatomisch gibt Banti für die Leber eine Cirrhose an, die sich in nichts von einer gewöhnlichen atrophischen Cirrhose unterscheidet; an der Milzvene und im ascitischen Stadium auch an den anderen Ästen der Vena portae sah er die Intima bedeckt mit derben erhabenen Plättchen, die sich diffus oder umschrieben finden und alle Merkmale der atheromatösen und sklerotischen Platten der Aorta aufweisen sollen; von der Milz gibt er eine eingehende Darstellung: Das Volumen abnorm groß, das Gewicht 1—1½ kg, die Kapsel oft getrübt, das Parenchym zäh und braunrot und auf braunem Grunde weißliche derbe Knötchen, sie entsprechen den Malpighischen Körperchen, in denen nur in der Peripherie die gewöhnlichen Zellelemente, um die Arterien aber eine mehr oder minder breite Zone aus Bindegewebe mit spärlichen Zellkernen liegt, während andere große hyaline Massen, die aus den sklerotischen Schollen hervorgegangen zu sein scheinen, aufweisen.

Nun erscheint mir gewiß, daß die Bantische Krankheit keine Krankheit sui generis darstellt, sondern ein Konglomerat von Erkrankungen ist, die unter verschiedener Ätiologie zustande kommen können. Es handelt sich hier um Fälle von Anämie mit starker Milzvergrößerung, von Lebercirrhose, bei denen klinisch vor den Veränderungen der Leber selbst Milz-

tumor und Anämie ganz in den Vordergrund traten, um kongenitale Lues (Chiari, Marchand), chronische Malaria, und um Fälle von Pseudoleukaemie, bei denen klinisch gemäß der großen Milz, einer von pseudodoleukämischen Tumoren durchsetzten Leber, einem sich einstellenden Ascites, ein einer Cirrhose sehr ähnliches Bild entstehen kann.

Eine solche Milz, wie sie Banti beschreibt, ist meines Wissens niemals mit einer Lebercirrhose vereint beobachtet worden. In einem im Herbste 1905 zur Sektion gekommenen Falle bot die Milz ganz den Befund Bantis: in der auf ungefähr das fünffache vergrößerten zähen Milz standen auf braunrotem Grunde kleine, Erbsengröße erreichende, weiße Knötchen, die die Malpighischen Körperchen ersetzten, und bei denen in der Tat die zentralen Teile kernarm und bindegewebig waren. Daneben war aber die Leber von pseudoleukämischen Tumoren durchsetzt, die entweder circumscripte Knoten bildeten, oder sich, Pfortader- und Gallengangsverzweigungen folgend, septenförmig zwischen das Lebergewebe einlegten. Die Leber bot mit ihrer durch Gallenstauung, Anämie, pseudoleukämische Infiltrationen bedingten hellgrünen Farbe und den weißen Knoten und Septen ein einer Cirrhose fernstehendes, eigenartiges Bild.

Doch kommt Banti das Verdienst zu, für ätiologisch nicht einheitliche Fälle, die Anämie (Verminderung der roten Blutkörperchen, Poikilocytose, Mangel einer Leukocytose), Milztumor, toxämischen Eiweißzerfall (Umber) gemeinsam haben, auf eine eigentümliche Rolle der Milz gewiesen zu haben: Die Splenektomie ist hier imstande, Besserung und Heilung hervorzubringen. Maragliano berichtet über 11 Fälle, von denen 9 durch Milzexstirpation geheilt wurden, Jordans über 17 Operationen mit 14 Heilerfolgen; Bessel-Hagen, Harris und Herzog teilen Heilungen durch Milzexstirpation mit. Der Milztumor erscheint hier nicht nur als Begleiterscheinung, sondern ist von wesentlicher Bedeutung für das ganze Krankheitsbild.

Der auffällige Erfolg der Exstirpation der vergrößerten Milz scheint seinen Grund darin zu haben, daß die Milz nicht nur die Ablagerungsstätte für alle im Blute circulierenden

Fremdkörper bildet, für Kohlenpigment, das von irgend einer Bronchialdrüse aus in den Kreislauf gelangt ist, für Farbstoffkörner (Zinnober, Indigo), die in die Blutbahn injiciert worden sind usw., sondern auch toxische Stoffe in sehr ausgiebiger Weise zu binden vermag. Alle jene Experimente über die Bildung von Antitoxinen in der Milz (Wassermann, Pfeiffer, Römer, Levaditi) sprechen ja im Sinne einer solchen Fähigkeit; auch gelangte Pfeiffer zu dieser Auffassung, als er Kaninchen sterilisierte Cholerakulturen subcutan injicierte, den Tieren die Milz exstirpierte und mit der Emulsion dieser Milzen durch Injektion in die Bauchhöhle von Meerschweinchen keine Produktion von Choleraschutzstoffen auslösen konnte. Die Operation entfernt das Organ, das durch seine Fähigkeit, Giftstoffe an sich zu ziehen, Ausgangspunkt eines chronischen Intoxikationszustandes wird.

Eine solche Auffassung scheint eher den Heilerfolg der Operation illustrieren zu können, als Bantis Mitteilungen, daß entmilzte Hunde größerer Dosen Toluylendiamis zur Vergiftung bedürfen als normale — Pugliese und Luzzattis gleiche Resultate bei Pyrodinvergiftung —, Joannowicz Experimente über eine größere Widerstandsfähigkeit gegen Toluylendiamin sowohl entmilzter Hunde, wie solcher, bei denen er nach Exstirpation der linken Niere eine Anastomose der Vena lienalis mit der Vena renalis sin. anlegte, und so den direkten Transport von von der Milz abgegebenen Stoffen nach der Leber verhindert.

Von diesem Verhalten der Milz sind nun weitgehende Schlüsse auf Milztumor und Lebercirrhose gezogen worden, die eben darauf beruhen, daß klinisch auch fortgeschrittene cirrhotische Veränderungen verborgen bleiben können, und nur ein Milztumor nachweisbar ist. Gewiß mögen unter den speziell zum Milzparenchym in Beziehung stehenden toxischen Stoffen auch solche sein, die eine Cirrhose auszulösen imstande sind, aber es muß nachdrücklichst betont werden, daß von einem präcirrhotischen Milztumor überhaupt zu sprechen ebensowenig Berechtigung vorliegt, als wollte man bei der großen Masse der Infektionskrankheiten, die mit einem Milztumor einhergehen, ihm eine dominierende Stelle einräumen!

Nicht mit der Regelmäßigkeit, wie der Milztumor, ist der Icterus vorhanden: „die Farbe der Haut wird bleich und erdfahl; oft gleicht sie an Weiße der anämischen, während sie in anderen Fällen einen gelblichen Anflug zeigt, welcher durch viele Zwischenstufen bis zum wahren Icterus sich steigern kann.“ (Frerichs.) Unter den 36 Fällen Frerichs besteht nur 7 mal Icterus, und nur in zwei Fällen erreicht er einen höheren Grad. Charcot gibt nach einer Statistik Fagges unter 135 Fällen 45 mal Icterus an, Hartung bei 28 Fällen 9 mal, Mangelsdorf findet bei 49 Fällen hypertrophischer Cirrhose 38 mal Icterus angeführt. Naunyn sah Icterus etwa in der Hälfte seiner Fälle, nur in einem Drittel aber so stark, daß er als zweifellos krankhaft bezeichnet werden konnte, und nur in 13 Fällen bestand starke Gelbsucht. Unter 250 Fällen meines Materials schließlich ist Icterus 66 mal verzeichnet, höhere Grade des Icterus kommen nur einer Minderzahl, und zumeist hypertrophischen Formen zu.

Von Bedeutung für das Zustandekommen des Icterus scheint also erstens die Masse des Parenchyms zu sein. Derselbe Faktor, der bei der atrophischen Cirrhose eine subikterische Färbung erzeugt, kann bei den hypertrophischen Formen mit ihrer reichlichen Einschiebung jungen Gewebes höhere Grade des Icterus hervorrufen. Maßgebend für Atrophie und Hypertrophie erscheinen einmal das Alter: in der Jugend kommen hypertrophische Formen relativ weit häufiger vor; — dann chronischer Schnapsgenuß, und das ist wieder eine Rolle, die ich ihm nicht nehmen will: die Cirrhose des Schnapstrinkers ist die atrophische; in den Ländern, in denen der Schnapsgenuß verbreitet ist, sind unstreitig die atrophischen Cirrhosen weit häufiger, als in den Ländern, in denen andere Alkoholika vorzugsweise genossen werden, indem unter dem Einflusse chronisch-toxischer Schädigung des Parenchyms die Regenerationsfähigkeit eine geringere wird; — schließlich die Cirrhose auslösende Schädlichkeit: zum Beispiel stellen fast alle jener mit allgemeiner Hämosiderosis einhergehenden und ätiologisch wohl einheitlichen Cirrhosen hypertrophische Formen dar.

Als wichtigster Faktor für die Entstehung des Icterus erscheint das neugebildete Bindegewebe, das je nach seiner

Masse, seiner Lage zu den Gallengängen, ob es sich wie junges Granulationsgewebe oder straffes Narbengewebe verhält, dem Abfluß der Galle Hindernisse entgegenzusetzen vermag. Gallengangsuntersuchungen, wie sie zur Klärung der Pathogenese des Icterus Eppinger jun., Abramow und Samoilowicz, Abramow und andere anstellten, ergeben bei der Lebercirrhose an einer großen Reihe von Paremchympartien fast normale Verhältnisse oder nur leichte Erweiterungen der intercellulären Fortsätze, an anderen Abschnitten wiederum hochgradige Gallenkapillarektasien, variköse Auftreibungen, und schließlich Platzen der intercellulären Fortsätze, Fortschreiten des Risses in die trabeculären Gänge und so die Bildung einer Kommunikation der Gallengänge mit den perivasculären Lymphräumen, — Befunde also, die sich von denen bei einem Verschluß des Ductus choledochus durch ihr fleckweises Auftreten unterscheiden und zeigen, wie hier in den einzelnen feineren Gallengängen mechanische Hindernisse bestehen.

Der Cholangitis ist ja weiterhin für die Entstehung des Icterus eine Rolle zugeschrieben und ihre Bedeutung besonders von Naunyn betont worden. Die Cholangitis kann einmal in jenen seltenen Fällen biliärer Cirrhose in ursächlicher Beziehung zur Cirrhose stehen oder in der cirrhotischen Leber, in der der Gallenabfluß nicht ungehindert vonstatten geht, und eine Disposition für cholangitische Affektionen vorhanden ist, als Komplikation erscheinen. Einen gewissen Maßstab für ihre Häufigkeit muß das Vorkommen einer Cholelithiasis neben einer Cirrhose abgeben, und ich stelle einer Tabelle Schröders (aus v. Recklinghausens Institute) über das Vorkommen der Cholelithiasis überhaupt die Zahlen über das Nebeneinander von Cholelithiasis und Cirrhose in meinem Materiale gegenüber.

Tabelle Schröders.

Alter Jahre	Zahl der Sektionen	Vorkommen der Cholelithiasis	%
0—20	82	2	2,4
21—30	188	6	3,2
31—40	209	24	11,5
41—50	252	28	11,1
51—60	161	16	9,9
60 u. m.	258	65	25,2

Schröder fand ferner Gallensteine angegeben
bei Männern in 4,4 %
„ Frauen in 20,6 % der Sektionen.

Mein Material.

Alter Jahre	Zahl der Sektionen von Lebercirrhose	Vorkommen der Cholelithiasis neben Lebercirrhose	%
0—30	6	0	0
31—40	26	1	3,8
41—50	80	5	6,2
51—60	73	6	8,2
61 u. m.	65	13	20,0

Unter 209 Cirrhosefällen bei Männern gehen 18 mit Cholelithiasis einher = 8,6 %, unter 41 Fällen bei Frauen 7 = 17 %.

Ein Vergleich beider Tabellen ergibt, daß gemäß des starken Überwiegens des männlichen Geschlechtes die Gesamtzahlen für Cholelithiasis neben Cirrhose unter den für Cholelithiasis überhaupt geltenden bleiben, daß aber die Häufigkeit der Cholelithiasis bei dem männlichen Geschlechte fast auf das Doppelte gestiegen ist, und sich unter dem Einflusse der gleichen Lebererkrankung die große Differenz in dem Vorkommen bei beiden Geschlechtern etwas ausgleicht.

Masse und Funktion der Leberzellen, Art, Lage, Umfang des neugebildeten Bindegewebes, Katarrhe der Gallenwege — eine Reihe von Faktoren spielen, wie es auch für Atrophie und Hypertrophie des Lebergewebes galt, bei dem Entstehen des Icterus eine Rolle. Hypertrophisch ikterisch erscheint daher als ein unbrauchbares Kriterium für irgend eine besondere Form der Cirrhose.

Der Ascites ist unter den 36 Fällen Frerichs 24 mal, also in zwei Drittel der Fälle vorhanden. Förster gibt ihn unter 27 Fällen 23 mal an (84 %); Naunyn findet starken Ascites (nach der Schätzung oder nach der Punktion über 3 l) in 34 von 160 Fällen vor. Unter den 250 Fällen meines Materials ist er 172 mal (69 %) angegeben.

Die ascitische Flüssigkeit ist meist von seröser Beschaffenheit, leicht gelblicher Färbung, häufig durch Fibringerinnsel leicht getrübt. In 18 Fällen ist eine Peritonitis purulenta, fibrino- oder seropurulenta konstatiert, in 2 Fällen hämorrhagische Peritonitis. In 13 Fällen liegt Tuberkulose des Bauchfells vor, die in 11 Fällen von einem Ergusse in die Bauchhöhle begleitet ist.

Das Peritonaeum ist nicht selten leicht verdickt und undurchsichtig, wie es ja (an serösen Häuten) bei allen chronischen Ergüssen vorkommt, in vereinzelten Fällen sehr stark verdickt, das Netz aufgerollt, das Mesenterium verkürzt und retrahiert. Leichte Verwachsungen sind sehr häufig und kommen mit und ohne Flüssigkeitserguß vor, ausgebreitete Verwachsungen sind selten. Feine punktförmige Blutungen liegen in zwei Fällen vor, Gefäßinjektion ist in den Fällen diffuser Peritonitis vorhanden.

Für das Zustandekommen des Ascites ist nun gewiß die Pfortaderstauung ein wichtiger Faktor. Das schrumpfende Bindegewebe, das dem Blute einen weit höheren Widerstand entgegensetzt als das weiche Parenchym, die Verminderung des Gesamtquerschnitts der Pfortaderkapillarbahn durch Parenchymuntergang, der Umbau der Lebersubstanz, der erhöhte Zufluß arteriellen Blutes, deren Bedeutung ja Kretz im einzelnen darstellt, sind es, die die Stauung entstehen lassen. Für ihren Grad kommt weiterhin die Entwicklung von Collateralbahnen in Betracht, und schließlich auch die Verhältnisse des allgemeinen Kreislaufs, die bei der so häufigen Vereinigung der Cirrhose mit Herz-, Gefäß-, und Nierenerkrankungen für das Entstehen des Ascites nicht unterschätzt werden dürfen.

Aber als das ausschlaggebende Moment[1]) erscheint die Stauung nicht. Ich finde eine Reihe von Fällen mit weitgehender Stauung am Magendarmkanal und drei Fälle, wo der Tod durch Perforation einer Oesophagusvarice erfolgte, und doch kein Ascites besteht. Ohne eine Spur von Ascites haben Sappey einen Fall mit zahlreichen bis zur Rabenfederdicke erweiterten Venen im ligamentum suspensorium, Hoffmann mit Ausdehnung der Nabelvene, Hanot mit variköser Erweiterung der Oesophagealvenen beschrieben. Curschmann hat

[1]) Vgl. Josselin de Jong.

dann wieder die Aufmerksamkeit auf solche Fälle gelenkt; Maixner und v. Aldor beschreiben eine Form der Cirrhose, wo Ascites und auch Meteorismus und Diarrhöen vollkommen fehlen, und das ganze Krankheitsbild von Blutungen aus dem Verdauungstraktus beherrscht wird.

Auch in Fällen von Pfortaderthrombose ist Ascites kein regelmäßiger Befund. Frerichs teilt vier Fälle (drei eigener Erfahrung) von Pfortaderthrombose ohne Ascites mit. Auch im Falle von Jastrowitz und in einem von Borrmann ist kein Ascites vorhanden.

Ebenso ist in Experimenten, bei denen es zur Stauung im Portalkreislaufe kommt, von Ascites nicht die Rede. Sobowieff, der den Einfluß der Pfortaderverstopfung auf die Leber studieren wollte, und eine Vena mesenterica nahe ihrer Einmündung in die Pfortader unterband, um einen bis in die Portalvene reichenden Thrombus zu erhalten, erzählt nichts von einem Stauungsascites, und auch Ponfick, der durch Wegnahme von Lebersubstanz den Querschnitt der Pfortaderkapillarbahn auf über die Hälfte reduzierte, berichtet wohl, wie die Milz anschwoll und die rückläufigen Venen sich stauten, erwähnt aber nichts von einem Stauungsascites.

Das parietale Peritonaeum steht nicht unter dem Einflusse der Pfortader; auch hochgradige Stauung im Lungenkreislauf ruft noch keinen Hydrothorax hervor.

Andererseits leitet der Ascites häufig genug das Krankheitsbild ein, ist bereits zu einer Zeit vorhanden, wo noch jegliche Zeichen der Stauung fehlen, stellt sich um so rascher wieder ein, je häufiger er punktiert wird, oder bleibt auch einmal — darüber liegen wenigstens vereinzelte Beobachtungen vor — nach einer Punktion oder Probelaparatomie ganz aus, was dann ein plötzlich entstandener Collateralkreislauf erklären soll.

So scheint doch bei dem Entstehen des Ascites dasselbe toxische Moment seinen Anteil zu haben, unter dessen Einflusse die Cirrhose selbst zustande kommt, und in vielen Fällen mit größerem Rechte von einer chronischen Peritonitis, für die auch die häufigen und auch ohne Erguß bestehenden Verwachsungen Zeugnis ablegen, als von einem Stauungsascites gesprochen werden zu dürfen.

Auffällig ist die Häufigkeit eitriger Peritonitiden nicht nur in Fällen, in denen häufig punktiert wurde, sondern auch in solchen, wo keine Punktion stattfand. Es ist eben hier, wie ja schon v. Hansemann in den anatomischen Grundlagen der Dispositionen bemerkte, bei der chronischen Peritonitis die Resorptionsfähigkeit des Bauchfells bedeutend herabgesetzt und auch zu sekundärer Ansiedlung von Bakterien die stärkste Disposition gegeben. Das konnte ja schon Waterhouse zeigen, als er unter Orths Leitung zur Lösung der Widersprüche zwischen den Resultaten von Grawitz und Pawlowsky experimentelle Untersuchungen über Peritonitis anstellte, wie nach vorangegangener Einwirkung von Terpentin auf das Bauchfell und bei ascitischen Katzen und Kaninchen die Widerstandskraft gegen Infektionen der Bauchhöhle herabgesetzt war.

Und nun zu dem Verhältnis von Lebercirrhose und Peritonealtuberkulose. Rokitanski ist wohl der erste, der hierauf aufmerksam macht und von hämorrhagisch tuberkulisierenden Pseudomembranen bei Lebercirrhose spricht. G. Förster hat unter 31 Fällen von Lebercirrhose 3, bei denen tuberkulöse Peritonitis vorliegt. Andererseits fand P. Seiffert, der auf Veranlassung Weigerts nach den Sektionsprotokollen Leipzigs und Dresdens eine Zusammenstellung machte, unter 68 Bauchfelltuberkulosen in Dresden 10mal Cirrhose, unter 50 Fällen in Leipzig 7mal. Vierordt hat unter 24 Fällen von Tuberkulose der serösen Häute 5mal Cirrhose, Nothnagel unter 13 Fällen tuberkulöser Peritonitis 2 mal.

Auch unter den Fällen von Cirrhose, die mit Bauchfelltuberkulose vereint sind, spielt das Potatorium die bekannte Rolle. Unter den zehn Fällen, die Wagner seiner Arbeit zugrunde legt, sind neun Männer und eine Frau; in sieben seiner Fälle liegt Potatorium vor. In zwei von fünf Fällen Vierordts ist reichlicher Alkoholgenuß zugestanden. Die 13 Patienten Moroux sind durchweg Säufer gewesen.

Hier kann nun dasselbe Verhältnis vorhanden sein, wie ich es eben bei der eitrigen Peritonitis kennzeichnete, daß die tuberkulöse Infektion erst sekundär hinzutritt, dann aber muß noch ein engerer und bedeutsamerer Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen bestehen.

Denn einmal sind nicht nur Beziehungen zwischen Lebercirrhose und tuberkulöser Peritonitis, sondern auch zwischen Lebercirrhose und primärer Darmtuberkulose vorhanden. Weigert erwähnt bereits, daß auch Fälle von Lebercirrhose, Ascites und tuberkulösen Darmgeschwüren vorkommen. In drei meiner Fälle sind neben der Bauchfelltuberkulose isoliert bestehende Darmgeschwüre vorhanden; drei weitere Fälle, in denen eine Tuberkeleruption auf dem Bauchfell nicht besteht, sondern nur ein leicht getrübter Ascites vorliegt, sind zweifellose Fälle von primärer Darmtuberkulose. Bei dem Studium der Literatur über primäre Darmtuberkulose stößt man wiederholt auf die Vereinigung mit Lebercirrhose. Unter den 21 Fällen von Fütterungstuberkulose, die v. Hansemann mitteilte, kommen 13 Fälle von Erwachsenen zu, und liegt in vier von diesen Fällen Lebercirrhose vor. Das ist, wenn man bedenkt, wie selten bei Erwachsenen Fälle von anatomisch nachweisbarer Fütterungstuberkulose sind, und daß auch Lebercirrhose in kaum zwei Prozent des Sektionsmaterials vorhanden ist, ein ganz auffälliger Zusammenhang.

Dann weisen zwei meiner Fälle eine Bauchfelltuberkulose auf, ohne daß ein Erguß in die Bauchhöhle besteht, und demonstrieren, daß es nicht erst der Erguß ist, der die Disposition zur tuberkulösen Infektion abgiebt.

Und schließlich findet man nicht selten in Fällen von tuberkulöser Peritonitis in der Leber beginnende cirrhotische Veränderungen. Wäre hierbei die Bauchfelltuberkulose langsamer und weniger foudroyant verlaufen, so hätte eine ausgebildete Cirrhose entstehen und der Fall eine Cirrhose mit sekundärer tuberkulöser Peritonitis vortäuschen können.

Eine weitere Erklärung des häufigen Nebeneinanders kann demnach nur darin liegen, daß auch die Lebercirrhose selbst durch tuberkulöse Infektion zustande kommen kann. Die Schutzvorrichtungen, die die Leber gegen den Tuberkelbacillus zu besitzen scheint, können es verständlich erscheinen lassen, wenn hier der Tuberkelbacillus nur entzündliche Veränderungen hervorbringt. Die Versuche von Bartel und Neumann, die den Einfluß des lymphatischen Apparats auf die Virulenz der Tuberkelbazillen studieren, sprechen in diesem Sinne: gerade in den

Fällen. in denen eine Abschwächung der Tuberkelbazillen gelang, keine allgemeine Tuberkulose eintrat, und die Tiere länger am Leben blieben, traten in der Leber nicht verkäsende Tuberkel sondern cirrhotische Veränderungen auf. Jene Experimente über das Auftreten von Cirrhose nach Injektion von Tuberkelbazillen, deren ich bereits gedachte, sind eine weitere Ergänzung hierfür.

So gelange ich hierbei wieder zum Ausgangspunkte meiner Betrachtungen zurück. Ein bevorzugtes Befallensein der Potatoren und ein disponierender Einfluß des Alkohols soll nicht geleugnet werden, aber die entscheidende Rolle kommt nicht ihm, sondern Bakterien und Bakterientoxinen zu.

Herrn Prof. v. Hansemann erlaube ich mir, für seine vielfachen Anregungen und Überlassung des Materials wiederum meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur

(vgl. Literatur „Alkoholismus und Lebercirrhose“).

Abramow, Dieses Archiv, Bd. 181, 1905.
Abramow und Samoilowicz, Dieses Archiv, Bd. 176, 1904.
v. Aldor, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 35.
Ascoli, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 71, 1901.
Banti, Zieglers Beiträge, Bd. 24, 1898.
Derselbe, nach Joannowicz citiert.
Bartel und Neumann, Zentralblatt f. Bakter., Bd. 40.4, 1906.
Bessel-Hagen, Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 62, 1900.
Borissowa, Dieses Archiv, Bd. 172, 1903.
Borrmann, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 59, 1897.
Browicz, Dieses Archiv, Bd. 142, 1895.
Charcot, nach Stadelmann citiert.
Chiari, Prager med. Wochenschr., 1902, Nr. 24.
Curschmann, Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 10.
Eppinger, Zieglers Beiträge, Bd. 31, 1902; Bd. 33, 1903.
Grawitz, Charité-Annalen XI.
Jastrowitz, nach Borrmann citiert.
Jawein, Dieses Archiv, Bd. 161, 1900.
Joannowicz, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 25, 1904.
Jordan, Mitteilungen aus den Grenzgebiet. der Medizin und Chirurgie, Bd. XI, 1903.

Josselin de Jong, Travaux anatomo-pathologiques, Laboratoire Boerhaave 1899.
Harris und Herzog, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 59, 1901.
v. Hansemann, Berliner klin. Wochenschr., 1903, Nr. 7, 8.
Derselbe, Die anatomischen Grundlagen der Dispos. Deutsche Klinik, Bd. I.
Heinz, Dieses Archiv, Bd. 168, 1902.
Hartung, nach Stadelmann citiert.
Lossen, Mitteilungen aus den Grenzgebiet. der Medizin u. Chirurgie. Bd. XIII, 1904.
Maixner, Wiener med. Wochenschr., 1902.
Marchand, Münchener med. Wochenschr., 1903.
Maragliano, nach Marchand citiert.
Minkowsky, Festschrift für Naunyn.
Moroux, citiert nach Nothnagel.
Naunyn, Cholelithiasis.
Nauwerck, Münchener med. Wochenschr., 1897.
Nothnagel, Die Erkrankungen des Darms und Peritonaeums.
Oppolzer, nach Frerichs citiert.
Oestreich, Dieses Archiv, Bd. 142, 1895.
Pawlowsky, Dieses Archiv, Bd. 117, 1889.
Pfeiffer, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 50.
Pugliese und Luzzatti, nach Joannowicz citiert.
Römer, Lehrbuch der Seitenkettentheorie.
Sappey, nach Quincke citiert.
Schröder, nach Naunyn citiert.
Seiffert, nach Wagner citiert.
Senator, Berliner klin. Wochenschr., 1893, Nr. 51, 1901, Nr. 46.
Sobowieff, Dieses Archiv, Bd. 62, 1875.
Szubinsky, Zieglers Beiträge, Bd. 26.
Umber, Festschrift für Naunyn.
Vierordt, Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. XIII, 1888.
Derselbe, Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 46, 1890 und Bd. 52, 1894.
Wagner, Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 34, 1884.
Wasserman, nach Römer citiert.
Waterhouse, Dieses Archiv, Bd. 119, 1890.
Weigert, Deutsche med. Wochenschr., 1883, Nr. 31 u. 32.

VIII.

Über meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien (Typus Gaucher).[1]

(Eine Systemerkrankung des lymphatisch-hämopoetischen Apparates.)

Von

Professor Dr. Friedrich Schlagenhaufer, Wien.

(Hierzu Taf. IV.)

Während in der französischen, englischen und amerikanischen Literatur bereits mehrere Beobachtungen über familiär vorkommende Splenomegalien mit eigentümlichem charakteristischen histologischen Befund niedergelegt sind, ist in der deutschen anscheinend nichts darüber zu finden und auch jene ausländischen Fälle sind kaum beachtet worden, jedenfalls sind sie nicht in die größeren Bearbeitungen der Milzerkrankungen aufgenommen worden.

Da aber sowohl der klinische Symptomenkomplex sowie die pathologische Anatomie und namentlich auch die pathologische Histologie dieser Fälle ganz außerordentlich interessante Verhältnisse darbieten, so scheint es mir gerechtfertigt, an der Hand einer eigenen Beobachtung eine ausführliche Zusammenstellung dieser Splenomegalien zu geben, zumal la question des hypertrophies de la rate est parmi toutes une des plus complexes (Bruhl). Wir hoffen auch, daß es uns gelingen dürfte, die Stellung dieser Milzvergrößerungen im nosologischen System zu präzisieren und die Pathogenese dieser Krankheit wenigstens zum Teil zu erklären.

Ich stelle meine eigene Beobachtung voraus.

Die am 20. Mai 1906 im sterbenden Zustand in das Spital aufgenommene 41jährige Näherin Elisabeth P. kommt am 21. Mai mit der Diagnose: Status moribundus zur Obduktion. Die Abteilung konnte keine anamnestische Daten geben.

Ungemein gracil gebaute, weibliche Leiche. Die Haut des Stammes wie der Extremitäten schmutzig gelb verfärbt. Gesichtshaut dunkelgelb

[1]) Demonstriert in der Sitzung der deutschen pathologischen Gesellschaft in Stuttgart 1906.

mit Pigmentationen an der Stirne und den Wangen, die an Schwangerschaftschloasma erinnern. Skleren und Schleimhäute ikterisch. — An der rechten Wange in der Nähe des Kieferwinkels ein mit Krusten bedecktes Geschwür. In der Mittellinie des Halses eine kleine Fistelöffnung, durch die die Sonde in die Subcutis vordringt.

Um die rechte Glandula submaxillaris ein Paket vergrößerter Lymphdrüsen; beim Einschneiden entleert sich ein gelblicher, dickflüssiger, gummiartiger Inhalt. Einzelne Drüsen zeigen Nekrose und Tuberkel. Die Follikel des Zungengrundes sind atrophisch.

Schilddrüse normal.

Beide Lungen sind durch zarte Adhäsionen mit der Pleura verlötet; keine Tuberkel. Eine Lymphdrüse am Hilus nußgroß, ziemlich konsistent, am Durchschnitt sieht man eine weiß rötliche und eine graue Zone eines weichen Gewebes.

Das Herz mit dem Herzbeutel vollständig verwachsen; Klappenapparat zart.

Im Abdomen kein Ascites.

Die enorm vergrößerte Milz reicht einerseits bis an den Nabel heran, ruht nach unten zu auf der linken Darmbeinschaufel auf und ist an ihrer Kuppe mit dem Zwerchfell und der untern Fläche des linken Leberlappens durch derbe bindegewebige Membranen straff verwachsen. Der Magen ist fast ganz überlagert.

Auch die Leber ist stark vergrößert.

Nach Durchtrennung der Verwachsungen zeigt die Milz folgende Verhältnisse. Das Gewicht beträgt 3510 g. Der größte Längsdurchmesser mißt 31, Breiten- und Dickendurchmesser 20 resp. 12 cm. Die Kapsel ist zum großen Teil in eine derbe, mehrere Millimeter dicke Schwiele umgewandelt. Die Form des Organs ist im allgemeinen normal. Die Ränder sind plump.

Am Durchschnitt sind weder Trabekel noch Lymphknötchen zu erkennen. Das ziemlich derbe Gewebe zeigt einen gleichmäßig rötlich grauen Farbenton, der dadurch zustande kommt, daß im roten Grundgewebe feinste graugelbe Fleckchen und Streifchen diffus eingestreut sind; die Schnittfläche ist wie bestäubt.

Aus diesem Gewebe heben sich bald linsen- bis erbsengroße, aber auch kirsch- und nußgroße weißgelbe Knoten deutlich ab. Die Knoten sind bald ganz rund und fast ausschälbar, andere wieder sind unregelmäßig gestaltet; fast alle zeigen ein trockenes gelbes Zentrum um das eine Zone mehr faserigen Gewebes folgt.

An zahlreichen Partien aber ziehen, in Fortsetzung der verdickten Kapsel und meist von einem dicken nekrotischen Zentrum ausgehend, streifige und strahlige Ausläufer einer gelben homogenen Gewebsmasse gegen die Mitte des Organs, wo sie sich allmählich in der Grundsubstanz verlieren.

Die Leber ist stark vergrößert, die Ränder sind plump, die Oberfläche ist stellenweise von bindegewebigen Membranen bedeckt.

Sie wiegt 3000 g.

Der Ductus choledochus ist stark erweitert und enthält reichliche Mengen Eiters, dem griesige und größere facettierte weiche braungelbe Konkremente beigemengt sind.

Auch in der Gallenblase sind viele weiche Steine. Die größeren Gallengänge sind mit Eiter erfüllt und im rechten Leberlappen sind zahlreiche, von fetzigen Rändern umsäumte, oft grünlichen Eiter enthaltende kirschkerngroße Abscesse. Dazwischen sind gelbliche Streifen zu sehen.

Die acinöse Struktur der Leber ist hier nicht erkennbar.

Im linken Lappen ist das Leberparenchym deutlich differenziert. Man sieht einerseits Herdchen mit grünlichem Zentrum, anderseits graugelbe trockene Partien, die anscheinend in den Zügen der Glissonschen Kapsel liegen.

Pankreas, Nieren und Nebennieren normal. Im Magen blutiger Inhalt, die Schleimhaut gewulstet. Auch im Dünndarm blutig tingierter Inhalt. Die Muscularis des Darm ist gelbbraun gefärbt.

Etwa 40 cm über der Coecalklappe zwei Payersche Haufen, die geschwollen sind und deren Mitte durch einen dunkelroten fibrinbedeckten Pfropf eingenommen ist. Die Lymphknötchen im untern Dünndarm sowie im Coecum geschwollen. Die mesenterialen Lymphdrüsen sind durchaus vergrößert, ziemlich derb.

Ovarien sind stark gekerbt; am Durchschnitt zahlreiche Corpora albicantia, Uterus nicht vergrößert; die Muskulatur von brauner Farbe und wie morsch, brüchig. Schleimhaut normal.

Das Knochenmark beider Oberschenkelknochen ist succulent, fleischwasserfarben. Es läßt sich als dicker Pfropfen aus dem Knochen auslösen.

Gehirn normal.

Pathologisch-histologische Untersuchung.

Eine Scheibe von Milz und Leber wird in Kaiserlingscher Flüssigkeit konserviert. Zur Untersuchung gelangen zahlreiche Stücke von verschiedenen Stellen der Milz, Leber; dann Lymphdrüsen, Knochenmark, Niere, Magen, Darm, Uterus, Ovarien. Fixation in Alkohol, Formalin, Orthscher Mischung, Pikrinsäure, Flemming usw.

Milz. Am übersichtlichsten sind die Präparate, in denen die Blutfüllung geringer. Man sieht sehr deutlich die zum Teil mit Blutkörperchen angefüllten, zum Teil leeren venösen Kapillaren. Die Endothelkerne treten bucklig von der Wand

hervor. Durch dieses Kapillarnetz einerseits und durch ein bald reichlicheres, bald nur aus zarten Bindegewebsfasern bestehendes Gerüst andernteils kommt es zu einer Art Alveolenbildung. Die Hohlräume sind bald geräumiger, unregelmäßig gestaltet, bald oval eng und untereinander kommunizierend.

In diesen Räumen liegen fast ausschließlich große, fast Leberzellen ähnliche Zellen. Oft liegen sie dicht aneinander gedrängt und sich gegenseitig abplattend; oft stehen sie locker beisammen und sind mit Blutkörperchen vermischt.

Die größten Zellen erreichen einen Durchmesser über 40 μ, die kleinen bis zu 20 μ; meist besitzen sie mittlere Größe.

Das Protoplasma ist reichlich vorhanden. Es nimmt die Farbe nicht gut an. Man erkennt meist eine Art Streifung oder Runzelung. Vacuolenbildung ist häufig, selten bemerkt man eine ganz feine Granulierung und gelbliche Pigmentkörnchen (Taf. IV, Fig. 1).

Bei Färbung der Schnitte mit Ehrlichscher Triacidlösung und nach Giemsa gelingt es nicht Granula nachzuweisen; es tritt dabei eine Art wabiger Struktur der Zelle auf. Die Kerne sind im Verhältnis zum Protoplasma klein, gut gefärbt. Häufig sind zwei bis vier Kerne mit ganz regelloser Lage innerhalb der Zelle zu sehen. Mitosenbildung scheint nur ganz vereinzelt vorhanden zu sein. Einzelne große Zellen scheinen keinen Kern zu besitzen, was jedoch wohl nur durch die Schnittrichtung bedingt ist.

Gegenüber diesen eigentümlichen Zellen treten die andern sonst in der Pulpa vorhandenen Elemente ganz in den Hintergrund. Lymphocyten, Leukocyten sind nur spärlich anzutreffen.

Die Malpighischen Körperchen sind nur in geringer Zahl vorhanden; oft sind in großen Schnittflächen nur drei bis vier Lymphknötchen vorhanden. Diese verhalten sich normal und sind von Blut umgeben. Die Endothelien der Milzkapillaren treten deutlich hervor; fast in allen ist ein feinkörniges gelbliches Pigment sichtbar. Dadurch ist die pigmentführende Endothelzelle deutlich und leicht zu differenzieren von jenen großen Zellen. Keine Eisenreaktion des Pigments. Auch in den großen Trabekeln der Milz ist Pigment abgelagert, und

zwar meist um die Gefäße herum (positive Eisenreaktion). Nicht selten finden sich kavernöse Gefäßerweiterungen.

Die Milzkapsel ist an der Oberfläche oft mehrere Millimeter dick; die Trabekel sind jedoch nicht breiter, die elastischen Fasern innerhalb derselben ganz normal.

Schnitte, welche jene makroskopisch schon als nekrotisch erkennbaren Knoten und Streifen treffen, zeigen folgende Verhältnisse.

Wenn man kleine Herde untersucht, so sieht man ganz deutlich, wie dieselben durch Nekrose jener großen Zellen entstehen. Der ganz unregelmäßig begrenzte Herd ragt in die Masse der epithelioidartigen Zellen hinein. An der Grenze liegen zahlreiche große Zellen ohne Kern; der Zelleib ist noch größer, nicht mehr scharf konturiert, wie in Zerfall begriffen. Dazwischen noch allenthalben gut erhaltene Zellen, aber auch lange spindelzellige Formen. Gegen das Zentrum des Knotens werden die kernlosen Zellen immer reichlicher, doch sieht man stets, wie die homogenen Massen aus zerfallenen Zellen hervorgehen. Endlich kommen auch Partien, die aus ganz nekrotischen Massen bestehen, in denen nur Zell- und Kerntrümmer vorhanden sind.

Um einzelne Knoten, die schon makroskopisch eine deutliche Begrenzung erkennen lassen, schließt sich an das nekrotische Zentrum eine breite, aus spindeligen Zellen bestehende Zone an, in der auch einzelne typische Langhanssche Riesenzellen zu sehen sind.

Spezifische Färbungen auf Amyloid und Fett sind negativ. Doppelbrechende Substanzen sind nicht nachweisbar.

Bakteriologische und bakteriologisch-histologische Untersuchung der Milz.

In den Deckglaspräparaten außer einigen coliartigen Stäbchen nichts nachweisbar.

Kulturell geht nur Bact. coli auf.

In den nekrotischen Partien finden sich ziemlich reichlich Tuberkelbazillen. (Die Präparate werden durch Abkratzen mit dem Scalpell und Aufstreichen des Saftes auf den Objektträger gewonnen.) Aus den nicht verkästen Teilen der Milz gelingt der Bazillennachweis nicht.

Im Schnitt weder Tuberkelbazillen noch sonstige Bakterien.

Zwei Meerschweinchen werden mit Milzsaft intraperitonäal geimpft.

Eines stirbt nach 7 Tagen. Sektion negativ. Das zweite (490 g) verendet am 9. Juli. Sektion: Ausgebreitete Tuberkulose der Lymphdrüsen, der Milz und Leber. Makroskopisch wie mikroskopisch typische, meist verkäste Tuberkel. — Tuberkelbazillennachweis sehr spärlich.

Lymphdrüsen. Die nußgroße bronchiale Drüse sowie die Mesenterialdrüsen zeigen folgende Verhältnisse. Meist ist ein Teil der Drüse von ziemlich normaler Beschaffenheit; man kann Rindensubstanz, Markstränge und sekundäre Lymphknötchen unterscheiden; die Keimzentren zeigen zahlreiche Mitosen, epithelioide Zellen, rote Blutkörperchen und pigmenthaltende Zellen. Die Blutgefäße sind voll mit Blut gefüllt.

Der größte Teil der Drüsen ist dagegen stark verändert. Die reich pigmentierte Kapsel sendet zahlreiche Trabekel in das Gewebe hinein, längs welcher viele gelbes, grobkörniges Pigment führende Zellen zu sehen sind; freies Pigment ist wenig vorhanden. Außer einigen kleinen Lymphocyten besteht die Hauptmasse der Zellen aus ungemein großen, im allgemeinen jenen der Milz gleichenden Zellen. Das Protoplasma der Zellen färbt sich sehr schlecht, ihr Leib ist schattenhaft, wie gebläht vacuolisiert. Sie scheinen sehr hinfällig zu sein. Es gelingt nur bei der Einbettung in Celloidin deutliche Bilder zu bekommen, mit Paraffin sind die Zellen geschrumpft, verzerrt.

Mit starker Vergrößerung scheinen die Zellen aus einem feinen wabigen Gerüste mit sehr spärlichem Protoplasmainhalt zu bestehen. Auch die Kerne sind schlecht gefärbt, verklumpt. Riesenzellen mit selbst zwölf Kernen, die ganz zerstreut in der Zelle liegen, sind nichts Seltenes (Taf. IV, Fig. 2).

Das Paket submaxillarer Lymphdrüsen zeigt verkäste und retikulierte typische Tuberkelknoten mit Langhansschen Riesenzellen. Die Kapsel ist stark bindegewebig verdickt.

Knochenmark beider Oberschenkel. Dasselbe trägt im allgemeinen den Charakter des roten Markes, alle normalerweise vorkommenden Zellen sind vorhanden: Myelocyten, multi-

und uninucleäre Leukocyten, zahlreiche Eosinophile, Riesenzellen mit zahlreichen Kernen, kernhaltige rote Blutkörperchen usw.

Unter diesen zelligen Elementen sind, zum Teil ganz zerstreut, zum Teil aber in geschlossener Zahl große, protoplasmareiche, schlecht tingierte Zellen zu sehen, die jenen Zellen der Milz und der Drüsen ganz entsprechen. Je nach der Fixierung lassen sie wieder streifige Struktur oder wabige Beschaffenheit des Protoplasmas erkennen (Taf. IV, Fig. 3).

In zahlreichen Schnitten finden sich auch kleinere und größere typische Tuberkel. Herdweise Blutungen, in denen viele pigmentführende Zellen liegen, sind häufig.

Leber. Das histologische Bild der Leber ist verschieden, je nachdem die Stücke vom rechten oder linken Lappen stammen. Im rechten Lappen tritt die akut eitrige Gallengangsentzündung mit teilweiser Abscedierung in den Vordergrund. Die Gallengänge sind mit multinucleären Leukocyten erfüllt, das interacinöse Bindegewebe wie die Acini sind dicht von Eiterzellen durchsetzt.

Auch einzelne typische Tuberkel sind zu sehen. Im linken Lappen resp. in den von der eitrigen Gallengangsentzündung verschonten Leberpartien sind in der Glissonschen Kapsel Herde vorhanden, die aus blaßgefärbten großen Zellen bestehen. Dieselben sind oft so dicht gedrängt und gegenseitig sich abplattend, daß die Abgrenzung der einzelnen Zelle schwer gelingt. Sonst gleichen sie völlig den großen Zellen in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark. — Außer in dieser herdweisen Anordnung finden sich aber auch jene großen blassen Zellen anscheinend in Blutkapillaren einzeln oder zu zweien und dreien. Man unterscheidet sie ganz leicht durch die graue Färbung gegenüber den Leberzellen, denen sie an Größe gleichkommen, ja die sie noch übertreffen (Taf. IV, Fig. 4).

Auch in diesen Leberpartien stößt man oft auf typische Tuberkelknoten.

Magen und Darm. Die Schleimhautdrüsen normal; im Zwischengewebe Blutungen und pigmentführende Zellen. Lymphknötchen groß, im Zentrum hyaline Massen. Die Muskelfasern der Submucosa sowie der äußeren Muskelschichten voll von

gelbem, feinkörnigem Pigment. Die Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt.

Die Lymphknötchen im untern Dünndarm groß, im Keimzentrum zahlreiche Mitosen und epithelioide Zellen. Die Gefäße ungemein weit, bluterfüllt.

Der schon makroskopisch braungefärbte Uterus zeigt, daß fast seine ganze glatte Muskulatur von massenhaft feinkörnigem gelbem Pigment durchsetzt ist. Auch Wanderzellen, vollgepfropft mit Pigment, liegen namentlich um die Gefäße herum, deren Endothel ebenfalls pigmentiert ist. Dieselbe Pigmentation der Muskelfasern der Gefäße sieht man auch in anderen sonst normalen Organen, z. B. in der Speicheldrüse.

Die nach einer Krankengeschichte der Verstorbenen angestellten Recherchen ergaben, daß dieselbe vor einigen Monaten in der med. Klinik Hofrath v. Neussers gelegen hatte.

Die mir freundlichst zur Verfügung gestellten Daten, denen ich noch einige nachträglich erhobene Angaben anfügen konnte, lauten.[1])

Anamnese. Vater litt längere Zeit an Gelenkrheumatismus, starb an einem Schlaganfall.

Mutter ist 73 Jahre alt, rüstig. Vor etwa 30 Jahren soll sie an Tuberkulose erkrankt sein. Sie hatte 8 Kinder. Ein 12jähriger Knabe starb an Gelenkrheumatismus und Herzfehler, ein Kind mit 14 Monaten, mehrere nach der Entbindung. Eine Tochter lebt und hat 12 Kinder, eine andere 5 Kinder, letztere alle gesund. Die Tochter Elisabeth soll schon in der Kindheit einen großen Bruch gehabt haben und deswegen in Behandlung gewesen sein. Auch eine zweite Tochter, Katharina, habe seit Jahren eine große Milz.

Während ihrer Kindheit litt Pat. besonders im Winter viel an Husten und stechenden Schmerzen vorne auf der Brust und im Rücken. Erscheinungen von Skrofulose bestanden nicht. Mit 8 Jahren Masern. Mit 12 Jahren „Wechselfieber", Schwindelanfälle und große Schwäche, jeden zweiten Tag nachmittags Kälte- und Hitzegefühl, kein Stechen in der Milzgegend. Das Fieber ging in 14 Tagen ohne Chininbehandlung vorüber.

Schon mit fünf Jahren wurde die Pat. wegen einer angeblichen Vergrößerung des Bauches in einem Spitale aufgenommen. Schon vor dem angeblichen Wechselfieber bemerkte sie selbst eine „Verhärtung" in der linken Bauchhälfte. Mit 21 Jahren stellte sich

[1]) Ich danke Herrn Privatdozent Dr. R. Schmidt verbindlichst für die liebenswürdige Überlassung der Krankengeschichte.

eine Braunfärbung des Gesichtes ein. Sie hatte vorher kein Arsen genommen.

Sie wurde später anämisch und mit Eisen behandelt und fühlte sich darauf besser. Mit 18 Jahren traten Blutungen aus dem Zahnfleische auf und auch Hautblutungen; in früherer Zeit soll sie viel an Nasenbluten gelitten haben.

Erste Menstruation mit 18 Jahren, immer regelmäßig. Hie und da Krämpfe und Schmerzen. Appetit immer gleich; Durchfälle abwechselnd mit Verstopfung.

Vor acht Jahren soll eine Anschwellung der Füße aufgetreten sein.

Im Frühjahr 1905 kam es zu einer geringen Anschwellung der linksseitigen Halslymphdrüsen.

Seit einer Woche starke Schwindelanfälle. Keine Hemeralopie.

Im Alter von 15 Jahren soll die Milzgeschwulst noch größer gewesen sein.

Status praesens am 27. Januar 1906.

Sehr schmächtig und gracil gebautes 43jähriges Individuum. Körpergewicht 39 kg.

Auffallend ist eine diffuse braune Pigmentation im Gesicht. Keine Pigmentation der Schleimhäute. Varicen an den Unterschenkeln und braune Pigmentierung der Haut daselbst.

Es findet sich eine enorme Vergrößerung der Milz. Dieselbe ist sehr hart. Geräusche über derselben sind nicht hörbar.

Leber etwas vergrößert und etwas härter.

Venectasien am Abdomen nicht sichtbar. Links am Halse eine kleine Fistelöffnung, ebenso rechts unterhalb des Ohres mit Infiltration der Haut.

Der untere Teil des Sternums ist exquisit druckempfindlich.

Pupillenreaktion normal, Patellarreflex herabgesetzt.

Herzbefund normal.

Blutdruck 75 mm (Gärtner.)

In der Zeit vom 19. Januar bis 9. Mai bestanden im allgemeinen normale Temperaturen. Nur am 6. Februar stieg nach einer Injektion von 0,001 Tuberkulin A. die Temperatur plötzlich auf 39° und blieb während des Tages annähernd auf gleicher Höhe.

Weiterhin wieder normale Temperaturen. Am 19. April plötzlich ohne nachweisbare Ursache Temperatursteigerung auf 40,1°; am nächsten Tage war die Temperatur wieder normal.

Blutbefunde.

20. Januar: 4700000 Erythrocyten, Hämoglobingehalt 65%, Fibrinnetz mäßig stark, keine Vermehrung der Blutplättchen. 1300 Leukocyten, darunter 81,4% multinucleäre, 6,1% uninucleäre, 10,2% Lymphocyten, 1,5% eosinophile, 0,8% Mastzellen, keine kernhaltigen Erythrocyten.

6. Februar: 4 024 000 Erythrocyten
2200 Leukocyten
58 % Hämoglobingehalt.

22. März: 800 Leukocyten.

Harnbefund: Vermehrung von Indol und Skatol. Ehrlichsche Aldehydreaktion angedeutet. Diazoreaktion negativ.

Die von mir erhobene Krankengeschichte und der Status praesens der Schwester der Obigen, Katharina P., lautet wie folgt.

Pat. ist 33 Jahre alt. Im 19. Jahre litt sie an Durchfällen. Der behandelnde Arzt machte sie damals darauf aufmerksam, daß sie eine große Milz habe. Sie selbst habe bis zu dieser Zeit nichts davon gewußt und habe auch gar keine Beschwerden gehabt.

Vor etwa zehn Jahren bemerkte sie, daß sie im Gesicht braun wurde.

Arsen habe sie niemals genommen.

Außer einer hartnäckigen Obstipation, die Pat. auf den Druck ihres „Milzviehes" zurückführt, fühlt sie sich ganz wohl. Appetit und Schlaf ist gut. Menstruation regelmäßig und stark, ziemlich häufiges Nasenbluten.

Status praesens. Pat. ist klein, gracil. An den Wangen breite, an der Stirn wie unter den Augen kleine unregelmäßig begrenzte braune Flecken. Skleren haben einen Stich ins Gelbliche, Zahnfleisch etwas gelockert. Die Pigmentation ist nur auf das Gesicht beschränkt, Hals und Nacken sind weiß, ebenso der Körper. Pat. schwitzt sehr leicht. Beim Stehen hat die Patientin die Haltung einer Schwangeren. Das Abdomen wölbt sich namentlich an der linken Seite stark nach vorn. Man fühlt ganz deutlich einen bis zum Nabel und an das Darmbein reichenden derben Tumor. Er ist glatt und nur auf stärkeren Druck etwas empfindlich. Leber anscheinend leicht vergrößert, peripherische Drüsen nicht fühlbar. Bei starkem Beklopfen ist das Sternum empfindlich.

Blutbefund am 1. Juli (Ass. Dr. Urban): rote = 5725000, weiße = 3435, Hämoglobingehalt (Fleischl) 88—90. Unter den Leukocyten: multinucleäre 55,37 %; kleine Lymphocyten 22,62 %, große Lymphocyten 14,4, Übergangsformen 4,9 %, eosinophile multinucleäre 2,03 %, Mastzellen 0,08 %.

Ich lasse nunmehr die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen folgen.

In einer Pariser These: De l'épithélioma primitif de la rate. Hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie beschreibt E. Gaucher, 1882, anscheinend den ersten Fall.

32jährige Frau. Im 7. Lebensjahre, angeblich nach einem typhösen Fieber, wurde die Milzvergrößerung konstatiert. Trotz aller Medikation

wuchs dieselbe weiter. Immer schwankender Gesundheitszustand. häufiges Nasenbluten. Menses normal und ziemlich regelmäßig.

Seit etwa acht Jahren verschlechtert sich der Zustand. Häufiges Nasenbluten und Schwellung des Zahnfleisches mit Blutungen.

1. Spitalsaufnahme 7. Februar 1879. Pat. ist leicht ikterisch. Der Bruch ist enorm groß, wie in vorgeschrittener Schwangerschaft. Man tastet leicht die ungeheure Milz. Auch die Leber ist stark vergrößert.

Blutbefund: rote = 2500000, weiße = normal.

2. Spitalsaufnahme im April 1879 nach einer heftigen nasalen Blutung. Pat. ist biliös gefärbt im Gesicht. Es treten subcutane Blutungen auf flüchtige Schwellung der Beine; heftige abdominelle Schmerzen.

Status praesens im Oktober: Die Milzvergrößerung ist vorgeschritten. Ausgesprochene Gelbsucht im Gesicht und den Konjunktiven, weniger deutlich am übrigen Körper. Zahnfleisch sehr geschwollen und blutend.

Blutbefund: rote = 2281000, weiße = 3627.

Status praesens im Januar 1881: Die Haut ist graugelb, blei: farben, sie ist nicht ikterisch, mehr „hémaphéisme“. Urin ist von normaler Farbe. Die Beine sind mit braunen Ecchymosen übersät. Pruritus, Epistaxis und Zahnfleischblutungen, Diarrhöen und Erbrechen.

Milz und Leber stoßen an der Medianlinie zusammen. Weiße Blutkörperchen nicht vermehrt. Im März entwickelt sich eine tuberkulöse Pneumonie im rechten Oberlappen,! auch links treten tuberkulöse Erscheinungen auf. Exitus am 5. April 1881.

Autopsiebefund: Die Leiche ist 31 kg schwer. Haut braungelb, bleifarben. Ecchymosen und braune Flecken an den Beinen.

Rechts tuberkulöse Pleuritis und tuberkulöse Infiltration mit kleinen Kavernen an der Spitze. Links Tuberkulose an der Spitze und pleuritische Adhäsionen. Miliartuberkulose des Peritonaeums.

Die Milz wiegt 4770 g, sie mißt 37 × 23 × 11 cm. Sie ist hart und sklerosiert. Milzsaft läßt sich nicht abstreifen. Farbe von außen normal bis auf mehrere weiße unregelmäßige Herde.

Die Form ist bis auf die großen Dimensionen normal.

Am Schnitt ist die Farbe gleichmäßig violett, durchzogen von weißlichen und grauen Streifen, wodurch das Organ in zahlreiche mohnkorngroße Läppen geteilt erscheint. Am Hilus eine Nebenmilz.

Die Leber wiegt 3480 g; sie ist cirrhotisch, von tiefgelber Farbe.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt: Das Milzparenchym ist verdrängt durch protoplasmareiche epitheliale Zellen, die in deutlichen Gruppen in den durch das bindegewebige Gerüst der Milz gebildeten, verschieden großen Alveolen liegen. Das Bindegewebe ist stellenweise verdickt. Die großen Zellen sind bald kubisch bald polyedrisch oder

rund. Der Kern liegt bald im Zentrum, bald peripherisch. Die Größe der Zelle schwankt zwischen 36 μ bis zu 16 μ. Das Protoplasma ist homogen, opak, schlecht gefärbt.

Malpighische Körperchen sind nicht vorhanden. Gefäße bedeutend vermindert.

In der Leber findet sich eine eigentümliche interstitielle Hepatitis, qui ne se rattache ni au type de la cirrhose commune ni a celui de la cirrhose hypertrophique. In seiner Zusammenfassung kommt Gaucher zu dem Schluß, daß hier eine besondere primäre idiopathische Hypertrophie der Milz vorliegt und er schlägt vor, sie nach dem histologischen Charakter als ein primäres Epitheliom der Milz zu bezeichnen.

Die klinischen Charaktere wären: progressive, langsam verlaufende Milzvergrößerung, sekundäre Leberhypertrophie, kein Ascites, kein leukämischer Blutbefund.

Anatomisch wäre das Bild charakterisiert durch die enorme, gleichmäßig vergrößerte Milz und histologisch durch die totale Substitution der Milzelemente durch jene großen epithelialen Zellen, durch die totale Destruktion der Malpighischen Körperchen und partiellen Schwund der Gefäße.

Zehn Jahre später präzisiert er gelegentlich einer Diskussion mit Bruhl und Debove seinen Standpunkt über das Wesen des Prozesses in folgenden Worten: Sous l'influence d'une cause encore inconnue, prolifération irritative des éléments conjonctifs de l'organe, hyperplasie conjonctive et fibreuse étouffement des vaisseaux. En même temps déviation du type normal des éléments parenchymateux, qui, peu à peu, de l'état de noyaux passent à l'etat de cellules par adjunction d'une masse, protoplasmatique periphérique. Cette évolution cellulaire est très lente à se produire, c'est pourquoi dans les examens microscopiques, on peut trouver tous les degrés, depuis le noyau simple jusqu'aux cellules adultes de plus en plus volumineuses, après avoir passé par des cellules plus petites. Dans le case type, qui m'a servi pour ma thèse, l'évolution de la maladie avait duré vingtsept ans; j'ai trouvé là des lesions adultes, que je n'ai pas rencontrées dans les autres cases.

Im Jahre 1895 folgt die zweite hierher gehörige Beobachtung von Collier.

6jähriges Mädchen, gesund geboren. Im Alter von 8 Monaten übersteht das Kind eine schwere Krankheit unbekannter Natur. Im 2. Jahre vergrößert sich das Abdomen.

Bei der Spitalsaufnahme war das Kind hochgradig abgemagert. Es bestehen Bronchopneumonie und Pleuritis; Tuberkulose-Verdacht. Blutbefund nichts Abnormes. Keine Rachitis. Vor dem Tode starkes Nasenbluten.

Sektion: Frische pleuritische Adhäsionen beiderseits. Keine Tuberkulose.

Die Milz wog 2070 g (Kindsgewicht 11,5 kg). Weiße irreguläre Flecken auf der Oberfläche korrespondieren mit einer weißlichen Infiltration der Milzsubstanz. Ein Longitudinalschnitt durch die Mitte der Milz zeigt gegen den konvexen Rand zu eine Zone von weißgesprenkelter Farbe in einer Ausdehnung von zwei Drittel seiner Länge. Der Rest des Schnittes zeigt keine Abnormität. Diese Zone erreicht eine Tiefendimension von $\frac{1}{4}$—1 Zoll und läßt an manchen Stellen keilförmige, radiär ausstrahlende Massen von fibrösem Narbengewebe erkennen. Deutliche käsige Zentren nicht vorhanden. Keine Verdickung der Gefäße; die Kapsel an dieser Stelle stark verdickt.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt: Das Milzreticulum ist ersetzt durch sehr große endothelioide Zellen, die an Stellen leicht zusammengebacken, die Milzmasse erfüllen. Das Blut ist an solchen Stellen ganz verdrängt und die großen Zellen zeigen die Tendenz zu Degeneration. Die Trabekel verdickt, die Malpighischen Körperchen nicht sichtbar. Die kleinen Arterien von den großen Zellen umgeben. In einigen retroperitonäalen Drüsen ist namentlich die Peripherie durch dieselben großen Zellen eingenommen.

Im Report of the morbid Growths Committee (Targett, Pitt, Shattock) heißt es: Histologisch das wichtigste ist die ungeheure Zahl von endothelgleichen Zellen in den zentralen Partien der Organe, während die Leukocyten und Malpighischen Körperchen stark an Zahl vermindert sind.

Dieses Bild ist ähnlich den Befunden, denen man nicht selten in Lymphdrüsen begegnet, wie ja auch in diesem Falle die Lymphdrüsen solche Veränderungen zeigen. Der Prozeß ist kein lymphosarkomatöser oder sarkomatöser."

Bemerkenswert ist, daß auch bei einer älteren Schwester eine tödlich verlaufende Milzvergrößerung vorhanden war.

Dieselbe starb 1888 im Krankenhause, im Alter von sechs Jahren.

children. Autopsy and morphological examination in one veröffentlicht David Bovaird 1900 die vierte hierher gehörige Beobachtung.

Die Fälle wurden fast drei Jahre lang beobachtet, ohne daß man eine klinische Diagnose über die Natur der Erkrankung stellen konnte.

Fall 1. Spitalsaufnahme 1896. M. K., 3 Jahre altes Mädchen.

Vor einem Jahr bemerkte die Mutter ein allmähliches Anschwellen des Abdomens und fühlte auf der rechten und linken Seite des Bauches eine harte Masse. Sonst war das Kind ganz wohl. Kein Fieber, kein Frost, keine Hauterkrankung usw.

Vor drei Wochen leichter Husten.

Status praesens. Kind gut genährt, nicht anämisch. Die Hautfarbe ist ziemlich dunkel. Katarrhalische Lungenerscheinungen. Leberdämpfung reicht vom 4. Intercostalraum drei Zoll über den freien Rippenbogen; der Rand ist hart und scharf.

Die Milz reicht vom Rippenbogen bis nahe an die Medianlinie, das untere Ende ruht auf der Spina anterior. Der Rand ist hart und scharf.

Abdomen sonst normal.

In jeder Axilla eine bohnengroße Drüse zu fühlen; die Inguinaldrüsen beiderseits leicht vergrößert, indolent, frei beweglich. Tonsillen stark vergrößert.

Blutbefund: rote = 4 400 000, Hämoglobingehalt 75%, weiße = 9000.

Status praesens: 30. März 1897.

Lebervergrößerung stationär. Milz ist gewachsen. Blutbefund: rote = 4 800 000, Hämogl. 65%, weiße Blutkörperchen normal in Zahl und Beschaffenheit. Das Kind ist sonst ganz gesund (Tinct. Fowleri).

26. Juli 1899. Seit einiger Zeit bemerkte die Mutter eine Verschlechterung im Befinden des Kindes. Appetit gut; starke Abneigung gegen Vegetabilien. Obstipation, häufiges Nasenbluten und Husten.

Während des vergangenen Sommers wurden Gesicht und Hände bronzefarbig.

Man sieht quer über dem Nasenrücken und an den Wangen sowie an den Händen eine diffuse Bronzefärbung der Haut. Schleimhäute nicht pigmentiert.

Das Abdomen ist prominenter geworden. Oberflächliche Venen gefüllt.

Die Leber reicht von der 6. Rippe in der Axillarlinie bis 1½ Zoll einwärts vom Nabel. Der linke Lappen ist anscheinend mehr vergrößert und füllt das ganze Epigastrium aus.

Die Milz füllt nun auch die rechte Fossa iliaca aus.

Zwischen Leber und Milz ist noch ein etwa 2 Zoll breiter Raum, der nicht von soliden Viscera okkupiert ist.

Die axillaren, cervikalen und inguinalen Drüsen sind leicht vergrößert, fühlen sich aber eher weich als hart an.

Blutbefund: rote = 4180000, Hämoglobingehalt 62%, weiße = 14900. Multinucleäre 57,5%, große uninucleäre 29%, kleine uninucleäre 12,5%, eosinophile 1%.

Dezember 1899 schreibt die Mutter, daß das Kind sich nicht gebessert hat, aber noch in die Schule gehen kann.

Fall 2. D. K., 13jähriges Mädchen, Schwester der Vorigen. Außer einigen Kinderkrankheiten stets gesund.

Als das Kind drei Jahre alt war, bemerkte die Mutter, daß das Abdomen größer als normal sei. Seit dieser Zeit war ein progressives Anwachsen des Bauches zu bemerken. Sie fühlte eine immer größer werdende harte Masse in der linken Seite.

Auch fiel der Mutter „the brownish pigmentation of the skin" speziell über der Nase auf.

Das Kind hatte wenig Beschwerde von seite des angeschwollenen Bauches, war nur kurzatmig, sonst ganz wohl.

Status praesens bei der Spitalsaufnahme. Das Kind ist klein für das Alter, mäßig gut genährt.

Die Haut ist im allgemeinen dunkler gefärbt, und quer über die Nase und unterhalb der Augen und oberhalb der Oberlippe findet sich eine ausgesprochene braune Pigmentierung derselben. Herz, Lunge, Zähne normal.

Leberdämpfung reicht vom 5. Intercostalraum zum Rippenbogen.

Abdomen prominent; in der linken Seite eine harte Masse, welche die ganze linke Seite und den größten Teil der unteren Hälfte der rechten Seite ausfüllt. Am Nabel fühlt man eine tiefe Einkerbung im Rand der Masse.

Leichte Schwellung der oberflächlichen Lymphdrüsen, in jeder Axilla ein palpabler Knoten; mäßige Vergrößerung der Submaxillardrüsen; Tonsillen mäßig vergrößert.

Blutbefund: rote = 2880000, Hämoglobingehalt 60%, weiße = 4000.

Das Kind ist während des Spitalaufenthaltes ganz wohl. (Solutio Fowleri.)

30. März 1897 neuerliche Untersuchung.

Milzvergrößerung unverändert. Allgemeinbefinden gut. Blutbefund fast wie oben. Im weiteren Verlauf blieb der Zustand ziemlich stationär. Wuchs und Gewichtszunahme gering. Der geistige Zustand des nun 16jährigen Mädchens blieb der eines Kindes.

Neuerliche Spitalsaufnahme 15. Mai 1899.

Kind ziemlich gut genährt. Gesicht und Hände tief bronzefarbig, etwa wie er einem Morbus Addison entspricht. Herz und Lungen nichts Besonderes.

Leberdämpfung reicht von der 6. Rippe bis 1½ Zoll unter den Rippenbogen. Starke Venenerweiterung am Abdomen. Links eine harte Masse,

welche das ganze linke Abdomen und auch die rechte Fossa iliaca ausfüllt, sie ist hart, glatt, die Ränder sind rund.

Blutbefund: rote = 3 500 000, weiße = 7000, darunter große Lymphocyten 15%, kleine Lymphocyten 21%, polymorphnucleäre 62%, eosinophile 1,4%.

Am 17. Mai Operation. Splenectomie. Exitus 3^h p. operat.

Autopsie: Rechts und links Pleuraadhäsionen. Mesenteriale Drüsen vergrößert.

Die Konsistenz der Leber ist fest, die Oberfläche glatt. Querschnitt ist braun gefärbt; zahlreiche kleine weiße Inseln gleich Bindegewebe im granulierten Teil des rechten Lappens.

Lebergewicht etwa 2380 g. Uterus infantil.

Milz. Gewicht nach der Operation $6\frac{1}{4}$ kg (Kindgewicht 37,5 kg).

Die Form ist im allgemeinen eine normale. An der Oberfläche reichliche Adhäsionen. Der größte Teil der Oberfläche hat eine weiße bis gelblich weiße Farbe, gleich fibrösen Gewebes. Der Überzug ist stellenweise 2—4 mm dick.

Die Milzsubstanz ist ungewöhnlich hart und resistent.

Die Schnittflächen variieren an den verschiedenen Stellen.

Ein zentral geführter longitudinaler Schnitt zeigt zahlreiche sehr feste, weiße oder gelbweiße Herde, die im allgemeinen Pyramidenform zeigend irregulär beschaffen sind und von der Oberfläche tief in das Parenchym hineinragen. Der Rest scheint normales Milzgewebe zu sein.

Die Lymphdrüsen am Hilus sind vergrößert, weich, am Durchschnitt ist das Zentrum rot, die Peripherie blaß. Die Drüsen sind schlaff.

Histologische Untersuchung.

Schnitte von anscheinend normalem Milzgewebe: man sieht große, irreguläre Räume mehr oder weniger gefüllt mit großen hell gefärbten Zellen. Die Größe der Räume wechselt von etwa 0,195 bis 0,225 mm. Begrenzt werden sie von zartem Bindegewebe mit kleinen Kernen. An manchen Stellen werden sie von dickerem Bindegewebe umsäumt. Die Zellen innerhalb dieser Räume sind in der Regel sehr groß und von verschiedener Gestalt. Manche sind freiliegend und rund, oder sie sind leicht zusammengebacken. Im Durchschnitt messen sie 20 bis 26 μ. Die Kerne sind in der Regel klein im Verhältnis zum Zellprotoplasma. Manche Zelle besitzt 2 oder 3 Kerne.

Das Protoplasma zeigt bald feine Granulationen, bald streifige Struktur, bald Vacuolenbildung.

Viele derartige Zellen liegen frei in den Spatien. An günstigen Stellen kann man aber genau sehen, daß sie direkt vom begrenzenden Gewebe abstammen. Ihre Zahl ist wechselnd, oft sind sie vereinzelt, oft in großen Gruppen.

Schnitte durch die festen weißen Inseln zeigen dichtes Bindegewebe, teils infiltriert mit kleinen Rundzellen oder durchsetzt von einem Maschenwerk von Kapillaren. Kapsel und Trabekel der Milz sind stark verdickt, ebenso die Gefäße. Die Malpighischen Körperchen sind wenig verändert.

Lymphdrüsen vom Hilus und Mesenterium. Die Lymphsinusse sind zum Teil von dunkelm Pigment, zum Teil von großen runden oder polygonalen Zellen erfüllt. Kern wie Protoplasma färben sich schwach. Oft ist nur ein Segment der Drüse von den großen Zellen eingenommen.

Leberbefund: Kaspel verdickt, Bindegewebe vermehrt. Leberzellen wie Gallenkapillaren normal.

In den Portalvenen sind große Zellen vom Typus der in der Milz vorhandenen zu sehen; wobei die Wand des Gefäßes normal ist. Auch im perilobulären Bindegewebe sind Herde analog denen in Milz und Lymphdrüsen zu sehen.

Sie bestehen aus unregelmäßig runden oder ovalen Räumen, begrenzt von einem Wall zarten Bindegewebes und angefüllt mit großen blassen Zellen. Oft fließen die Zellen so vollständig zusammen, daß es schwierig ist, die Zellgrenzen zu unterscheiden.

Lunge, Nieren usw. normal.

Die Lymphknötchen des Dünndarms sind hyperplastisch.

Bovaird ist geneigt, jene großen Zellen aus Endothelien hervorgehen zu lassen und möchte den Prozeß betrachten als eine Hyperplasie der Milz, charakterisiert durch eine ungewöhnliche Entwicklung von Endothelzellen und Umwandlung eines Teiles des Organs in dichtes Bindegewebe, wobei diese endothelialen Zellen an der Bildung des Bindegewebes teilnehmen.

Auch die Herde in Lymphdrüsen und Leber sind an Ort und Stelle entstanden und nicht Metastasen. Das Charakteristische des Prozesses ist die Vermehrung von Endothelzellen. Der Prozeß ist keine Neubildung sondern eine

endotheliale Hyperplasie der Milz associiert mit gleichen Veränderungen in Lymphdrüsen und im Leberbindegewebe. Das familiäre Vorkommen, this feature of the cases certainly suggests the action of some systemic poison affecting several members of a family.

Tuberkulose, Malaria, hereditäre Syphilis werden als ätiologische Faktoren ausgeschlossen.

Die fünfte lehrreichste und erschöpfendste Beobachtung liefert endlich Brill resp. Brill, Mandlebaum und Libmann.

Schon im Jahre 1901 veröffentlicht Brill drei Fälle primärer Splenomegalie in einer Familie, die er auf Grund klinischer Symptome als Ergänzung resp. als Analoga der Bovairdschen Beobachtungen betrachtet wissen will.

1904 starben zwei Mitglieder dieser Familie und die Obduktion ergab die Richtigkeit der klinischen Diagnose. Der pathologisch-anatomische wie namentlich der histologische Befund erwies sich als identisch mit den Bovairdschen Fällen.

Indem ich die Daten der verschiedenen Publikationen zusammenfasse, ergibt sich folgende Skizze der Brillschen Beobachtungsreihe.

Mutter ist gesund, 62 Jahre alt. Vater stirbt an Pneumonie. Die Krankheit erscheint nur in einer Generation. Sechs Kinder: eines stirbt an Marasmus nach chronischer Diarrhöe im Alter von 3 Jahren; das zweite ist 45 Jahre alt und gesund. Das dritte und vierte Kind ist Gegenstand der Mitteilung. Beim fünften Kind können seit den letzten Jahren Zeichen der Krankheit bemerkt werden.

Das sechste stirbt im Alter von 9 Jahren mit Milz- und Leververgrößerung. Es kränkelte seit dem 3. Jahre, wobei eine Vergrößerung des Abdomens bemerkt und vom Arzt eine mächtige Milzvergrößerung konstatiert werden konnte. Zum Schlusse der Krankheit wurde das Kind gelb und starb an Schwäche.

Die genauere Krankengeschichte des dritten Kindes ist folgende (auszugsweise):

34 jährige, verheiratete Frau, kinderlos. Sie steht seit 15 Jahren in Beobachtung.

Vor 13 Jahren bemerkte sie ein Anschwellen des Leibes links vom Rippenbogen. Die Masse war hart und machte keine Beschwerden. Der Arzt konnte eine mächtige Milzvergrößerung konstatieren.

Leber und peripherische Drüsen nicht vergrößert. 7 Jahre später war die Milz noch mehr herangewachsen. Sudamina wurden öfter hämorrhagisch.

1895 übersteht Pat. eine Pleuritis.

Blutbefund: rote 4 800 000, Hämoglobingehalt 80 %, weiße Blutkörperchen 7168.

1896 Typhus; dabei wird die Milz weicher.

Status praesens im Dezember 1896.

Pat. klein und zart. Die Haut ist gelblich (nicht ikterisch) und gerunzelt. Stark pigmentierte Flecke am Rumpf und Extremitäten am rechten Bein.

Keine Lymphdrüsenschwellung, Tonsillen rudimentär.

Zahnfleisch geschwollen, leicht blutend.

Leber etwas vergrößert.

Milz enorm vergrößert, hart und glatt.

Blutbefund: rote = 3 800 000, weiße = 6400, Hämoglobingehalt 65 % (Gowers). Keine Poikilocytose, keine kernhaltigen.

Im weiteren Verlaufe wuchs die Milz immer stärker.

Auch die Leber vergrößert sich mäßig.

Die Hautfarbe wird braungelb (ohne ikterisch zu sein).

Blutbefund 4. Oktober 1900: rote = 4 200 000, Hämoglobingehalt 70 %, weiße = 7168,

Pat. fühlt sich sonst ganz wohl. Temperatur immer normal. Häufige Blutungen aus Zahnfleisch. Auffallend war eine Verdickung der Konjunktiva an der Nasalseite des Auges; sie war gelbweiß, fester und dicker wie eine Pinguecula.

Das vierte Kind ist ein 30 jähriger, verheirateter Mann, Vater eines gesunden Knabens.

Anamnestisch zahlreiche Kinderkrankheiten und bronchitische Attacken.

1888, als seine Schwester sich untersuchen ließ, konnte bei ihm noch keine Vergrößerung der Milz oder Leber gefunden werden.

1889. Status praesens: Wohlgenährter, kräftiger Mann. Unter der Nase und auf jeder Wange erythematose Flecken und einige rote Papeln. Haut feucht, schweißbedeckt, Sudaminabildung.

Palpatorisch ist eine vergrößerte Milz nachzuweisen.

Blutbefund normal. Arsentherapie.

1890. Konsultation wegen Zahnfleischblutungen und wegen Erythems im Gesicht, sonst Wohlbefinden.

1893. Konsultation wegen häufiger Epistaxis. Die Milzvergrößerung ist vorgeschritten.

Blutbefund: rote = 5 400 000, weiße = 7167, Hämoglobingehalt 90 % (Gowers).

Die nächsten vier Jahre befindet sich Pat. wohl.

1897 heiratet er.

1898 stärkeres Anwachsen der Milz, namentlich aber seit 1. Mai 1900 Seit 1899 bemerkt man gelbliche dicke Flecke an der Nasalseite der Konjunktiva beider Augen (wie bei Schwester). Die übrige Sklera ist weiß.

Es kann auch eine Lebervergrößerung nachgewiesen werden.

August 1900. Überstehen einer fieberhaften Erkrankung mit blutigen Stühlen. In der Rekonvaleszenz hämorrhagische Furunkulose.

Status praesens im Oktober 1900. Abgemagert. Gesichtshaut, speziell die Stirn, zeigt pigmentierte Flecken; auch an den Händen Pigmentationen. Haut braungelb, keine Gelbsucht.

Ungeheure Milzvergrößerung, Leber ist vergrößert; keine Lymphdrüsenschwellung. Kein Ascites, kein Oedem.

Blutbefund: rote = 3800000, Hämoglobingehalt 55 %, weiße = 5120, darunter 54 % multinucleäre Neutrophile, 10 % große, 36 % kleine uninucleäre und 28 % eosinophile, keine Poikilocytose, keine kernhaltigen.

1902. Schmerzen im unteren Teil der Tibia und im Knöchel.

Pat. übersteht eine Attacke einer Malariainfektion mit tertiärem Typus (Plasmodiennachweis). Reichliches Nasenbluten. Der Hämoglobingehalt sinkt auf 45% (Gowers).

Im Herbst befindet sich Pat. wieder wohl, so daß er seinen Geschäften nachgehen kann.

1903. Geringes Anwachsen des Milztumors. Auch die Lebervergrößerung ist stärker geworden.

1904. Auftreten von Ecchymosen, starke Abmagerung, Hämoglobingehalt 45 %.

Im März tritt Dyspnoe und Fieber auf, große Schwäche tritt ein. Exitus vom 30. März 1904 an hämorrhagischer Perikarditis.

Libmann macht die Obduktion.

Gelbbraune Verfärbung an Gesicht und Händen.

Mehrere erbsengroße Drüsen in beiden Axillen, auch in den Supraclavicularregionen und in inguine vergrößerte Drüsen.

Im Abdomen etwa 1 l hämorrhagischer Ascites. Alte und frische Verwachsungen an der Leber. Milz am oberen Rand mit der Umgebung verwachsen.

Die vorderen Mediastinaldrüsen erbsengroß, gelbbraun; bronchiale Drüsen mäßig vergrößert, anthrakotisch.

Hämorrhagische Perikarditis.

Milz. Gewicht 5280 g, die Maße sind 40 × 20 × 14 cm.

Die Oberfläche ist rötlichbraun; frische und alte Perisplenitis.

Konsistenz derb. Am Durchschnitt ist die Farbe chocoladeartig mit lichten Inseln von grauroter Färbung. Zahlreiche alte und frische Infarcte an der Peripherie. An einzelnen Schnitten ist die ganze Peripherie eingenommen von infarciertem Gewebe. Einzelne Infarcte zeigen einen hämorrhagischen Hof; viele sind anämisch und erscheinen käsig.

Stellenweise ist das bindegewebige Gerüst der Milz vermehrt.

Leber. Sie wiegt 4800 g. Perihepatitis. Oberfläche blaß, rötlichbraun; Konsistenz fest. Die Schnittfläche im ganzen chocoladebraun und durchzogen von unregelmäßigen weißen Partien (0,5—2—3 cm breit), die sich verzweigen und keine Beziehung zu den Leberläppchen erkennen lassen.

Gallengänge und Blase normal.

Dünndarm stark injiciert. Hämorrhagien im Ileum und Colon.

Die mesenterialen Drüsen mäßig vergrößert, ebenso die retroperitonäalen, welche Bohnengröße erreichen. Sie sind weich, ockergelb und von Blutpunkten durchsetzt.

Knochenmark des Femur gleichmäßig dunkelrot, fest.

Bakteriologische Untersuchung: Aus der Milz Kultur von Staphylokokkus albus. — Schnittfärbung ergibt nichts.

Die von Mandlebaum ausgeführte histologische Untersuchung ergibt:

Milz. Das Charakteristische sind große Massen von Zellen, die in großen unregelmäßigen Alveolen liegen, welche begrenzt sind von zartem mit Endothel bekleidetem Bindegewebe. Meist ist ihre Zahl so groß, daß das Milzgewebe ganz verdrängt erscheint, nur einzelne Malpighische Körperchen sind zu sehen. Die Zellen liegen bald frei, bald dicht aneinander gedrängt, sich abplattend. Sie gleichen geschwollenen Endothelien. Sie sind bald rund, bald oval oder polygonal.

Das Protoplasma färbt sich schwach, zeigt ein leicht granuliertes Aussehen, bei starker Vergrößerung sieht man eine Art Netzwerk; die Zellen sind streifig, runzlich. Vacuolen sind nicht selten.

Die Größe der Zellen schwankt zwischen 17,4 μ bis 34 μ bis 47,8 μ.

Kerne sind klein, bald zentral, bald wandständig.

Leber. Gallengänge normal. Mit schwacher Vergrößerung glaubt man eine diffuse Lebercirrhose vor sich zu sehen. Es findet sich eine enorme Vermehrung des interlobären Bindegewebes, in dem man die gleichen Zellen wie in der Milz sieht. Nur sind sie hier so dicht gedrängt, daß man sie nicht deutlich differenzieren kann.

In den mesenterialen, bronchialen und retroperitonäalen Drüsen identische Veränderungen, insonderheit dieselben großen endothelgleichen Zellen wie in Milz und Leber.

Auch im Knochenmark finden sich diese Zellen in großer Zahl. Oft sind sie in großen Massen vorhanden, oft aber nur in Gruppen von 4—10 Zellen. Sie zeigen eine gewisse Abhängigkeit zur Wand der Kapillaren oder dem reticulären Bindegewebe.

Auch die Schwester, deren Krankengeschichte oben gegeben ist, stirbt 1904.

Ihre Milz wog 7000 g, die Leber über 4000 g.

Die histologische Untersuchung der Organe ergibt dieselben Befunde wie beim Bruder. Detaillierte Angaben liegen noch nicht vor.

Was endlich die Auffassung der Autoren bezüglich der den Prozeß charakterisierenden großen Zellen betrifft, so versprechen dieselben in einer künftig erscheinenden ausführlichen Arbeit ihre Ansicht formulieren zu wollen. Leider ist dieselbe bisher nicht erschienen. Soweit man aber aus den histologischen Daten ersehen kann, scheinen sie die Zellen als endotheliale betrachten zu wollen arising directly from the endothelial lining of the pulp spaces or more properly venous capillaries.

Es erübrigt uns noch kurz auf zwei Arbeiten der letzten Zeit zurückzukommen, da die Verfasser geneigt sind, ihre Fälle den Bovairdschen Beobachtungen anzureihen.

Harris und Herzog glauben, daß ihre beiden durch Splenectomie gewonnenen Milzen nach dem histologischen Befunde den Bovairdschen Fällen sich angliedern lassen.

Es ist jedoch nach meiner Meinung — auch Marchand spricht gelegentlich diese Ansicht aus — auf Grund des histologischen Berichtes unmöglich, ein Urteil über die Art des Prozesses zu gewinnen. Die Angaben sind so ungenau und zum Teil so abweichend von den bisherigen Schilderungen — so erwähnen die Autoren reichliche Mitosenbildung an den Endothelien —, daß eher die Annahme gerechtfertigt ist, daß ein anderer Prozeß diesen beiden Splenomegalien zugrunde gelegen.

Ebensowenig dürfte der von A. Borissowa in ihrer Inaugural-Dissertation: „Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalien“ beschriebene erste Fall hierher gerechnet werden können, obwohl die Autorin an einer Stelle von größter Ähnlichkeit des Milzbefundes mit den Beschreibungen von Banti und jenen von Bovaird spricht.

Ohne auf die Frage der Berechtigung der Aufstellung des sogenannten Bantischen Krankheitsbegriffes eingehen zu wollen,

so scheint doch jedenfalls Borissowa in einem Irrtum sich zu befinden, wenn sie sagt, daß der Beschreibung Bantis am nächsten die zwei Fälle von Bovaird stehen.

Banti gibt doch als wesentliche Veränderung seiner Milzen die bedeutende Verdickung des Reticulums des Organs an und spricht daher von Fibroadenie. Von großen Zellen, wie sie bei Bovaird und den anderen Autoren geschildert werden, hören wir bei Banti nichts.

Aber auch die von Borissowa in der Milz und in der Leber beschriebenen zelligen Elemente sind morphologisch ganz verschieden von Bovairds endothelialen Zellen. Bei Borissowa großer Kern und spärliches Protoplasma, bei Bovaird kleiner Kern mit ungemein reichlichem Protoplasma.

Trotz dieses wesentlichen Unterschiedes sagt Borissowa: nur Bovaird hat etwas ähnliches gesehen, nur scheinen dort die Zellen etwas größer, die Kerne etwas kleiner zu sein.

Können wir schon aus diesen Widersprüchen heraus sagen, daß Borissowa nicht berechtigt ist ihren Fall, den Bovairdschen Befunden an die Seite zu stellen, so spricht auch die Klinik des Falles ganz gegen eine Identifizierung mit obigen Beobachtungen. Die Milzvergrößerung bestand seit einigen Monaten, der Blutbefund zeigte starke Leukocytose, kernhaltige Normo- und Megaloblasten, reichlicher Ascites war vorhanden — alles Befunde, die jener Gruppe fehlen.

Indem wir nun nach anscheinend berechtigter Ausscheidung dieser letzten Beobachtungen die anderen zusammenhängenden Fälle betrachten, so kommen wir zu folgender kurzer Übersicht.

I. (Gaucher.) Singulärer Fall. 32jähr. Frau. Milzvergrößerung seit dem 7. Lebensjahr beobachtet. Starke Leververgrößerung. Lymphdrüsen angeblich nicht hypertrophiert. Kein Ascites. Hautdecke wird bleifarben. Blutbefund: r. = 2281000; w. = 3627. Nasen- und Zahnfleischblutungen.

Stirbt an Lungen- und Peritonäaltuberkulose. Milzgewicht 4770 g. Lebergewicht 3480 g. In der Milz charakteristischer histologischer Befund.

II. (Collier.) Familiäre Beobachtung.

1. 6jähr. Mädchen. Milzvergrößerung seit dem 2. Lebensjahr beobachtet. Über Leber nichts angegeben. Retroperitonäale und mesenteriale Lymphdrüsen vergrößert.

Kein Ascites. Hautdecke keine Angabe. Blutbefund nichts Besonderes Nasenblutungen.

Obduktion: Pleurale Adhäsionen, keine Tuberkulose. Milzgewicht 2070 g.

In Milz und mesenterialen Drüsen charakteristischer histologischer Befund.

2. Die 6jähr. Schwester der Vorigen. Es liegt nur kurzer Obduktionsbericht vor. Weiche käsige Massen im Mediastinum. Milzgewicht 875 g.

Histologische Daten fehlen.

III. (Picoù und Ramond.) Singulärer Fall. 32jähr. Mädchen. Milzvergrößerung seit 4 Jahren angeblich nach Trauma bemerkt. Über Leber keine Angabe. Kein Ascites. Blutbefund vor der Operation nicht gemacht. Keine Tuberkulose. Hautdecke subikterisch. Zahnfleisch und Nasenblutungen. Splenectomie. Milzgewicht 2800 g.

In Milz und vergrößerten Hilusdrüsen charakteristischer histologischer Befund.

IV. (Bovaird.) Familiäre Beobachtung. 1. 3jähr. Mädchen. Milzvergrößerung seit dem 2. Lebensjahre. Starke Lebervergrößerung. Axillar-, Cervikal- und Inguinaldrüsen vergrößert. Kein Ascites. Hautdecke dunkelbronzefarbig. Blutbefund: r. = 4400000; w. = 9000. Lebt.

2. 13jähr. Schwester der Vorigen. Milzvergrößerung seit dem 3. Lebensjahr. Starke Lebervergrößerung. Axillar-, Submaxillardrüsen vergrößert. Kein Ascites. Blutbefund: r. = 2880000 w. = 4000. Haut dunkelfarbig und pigmentiert. Splenectomie des 16jähr. Mädchens. Obduktion: Milzgewicht 6250 g. Lebergewicht 2380 g.

In Milz, den vergrößerten Hilusdrüsen, den mesenterialen Drüsen und in der Leber charakteristischer histologischer Befund.

V. (Brill.) Familiäre Beobachtung. 1. 34jähr. Frau. Milzvergrößerung wird seit dem 20. Jahre bemerkt und dann durch 16 Jahre vom Arzt kontrolliert. Lebervergrößerung. Keine Lymphdrüsenschwellungen. Kein Ascites. Haut braungelb. Blutbefund: r. = 4200000; w. = 7168. Zahnfleischblutungen. Verdickung an der Conjunctiva.

Milzgewicht 7000 g. Lebergewicht 4000 g. In Milz, Leber und Knochenmark die charakteristischen histologischen Veränderungen.

2. 30jähr. Bruder der Vorigen. Milzvergrößerung seit dem 17. Lebensjahr bemerkt. Lebervergrößerung erst zehn Jahre später. Keine Lymphdrüsenvergrößerung. Kein Ascites. Haut des Gesichtes und der Hände pigmentiert. Blutbefund nichts Abnormes. Nasen- und Zahnfleischblutungen. Verdickung an der Conjunctiva. Stirbt an hämorrhogischer Perikarditis. Milzgewicht 5280 g. Lebergewicht 4800 g. Vergrößerte Axillar-, supraclavicular und inguinale Drüsen.

In Milz, Leber, bronchialen, mesenterialen, retroperitonäalen, mediastinalen Lymphdrüsen und im Knochenmark der charakteristische histologische Befund.

3. Eine Schwester der Vorigen stirbt im Alter von 9 Jahren an Milz- und Lebervergrößerung. Milzvergrößerung seit dem 3. Jahr.

Weitere Angaben fehlen.

4. Eine Schwester der Vorigen soll seit einigen Jahren deutliche Zeichen der Krankheit zeigen.

Details fehlen.

VI. (Mihi.) Familiäre Beobachtung.

1. 42jähr. Mädchen. Milzvergrößerung mindest seit dem 5. Lebensjahr beobachtet. Lebervergrößerung. Submaxillare Drüsen sind vergrößert. Kein Ascites. Hautdecke braun pigmentiert. Blutbefund: starke Leukopenie. Nasen- und Zahnfleischblutungen. Stirbt an eitriger Cholangitis nach Cholelithiasis. Milzgewicht 3510 g. Lebergewicht 3000 g.

In Milz, Leber, bronchialen, mesenterialen Drüsen, im Knochenmark die charakteristischen histologischen Veränderungen. Tuberkulose in Lymphdrüsen, in Leber, Milz und Knochenmark.

2. Die 33 jähr. Schwester der Vorigen. Milzvergrößerung seit wenigstens dem 19. Lebensjahr. Geringe Lebervergrößerung nachweisbar. Keine Vergrößerung der peripherischen Drüsen. Kein Ascites. Leukopenie. Haut des Gesichtes pigmentiert. Nasenblutungen. Lebt.

Bevor wir auf das Hauptcharakteristikum der vorstehenden Gruppe, nämlich den histologischen Befund eingehen, mögen einige bemerkenswerte Punkte hervorgehoben werden, die nach unserer Ansicht diesen Krankheitsfällen eine besondere Stellung einzuräumen scheinen. Wir wollen dabei vorausschicken, daß wir die Fälle nicht als nur besondere Splenomegalien betrachten und daß wir daher nicht auf eine differentialdiagnostische Kritik vom Standpunkt der Milzvergrößerung eingehen wollen — was übrigens von anderer Seite namentlich von Bovaird in eingehender Weise geschehen ist —, sondern daß wir namentlich jene Merkmale hervorheben wollen, die die allgemeine Stellung dieser Krankheitsgruppe zu beleuchten scheinen.

Als erster Punkt wäre das merkwürdige familiäre Vorkommen dieser Krankheitsform zu betonen. Unter den sechs Beobachtungen sind nur zwei anscheinend singuläre Fälle. Vier sind familiär und umfassen zehn Personen. Schon der englischen Kommission fällt dieses Faktum besonders auf und sie betont dies mit den Worten: The existence of a similar fatal enlargement of the spleen in an elder sister should not be lost sight of.

Freilich sind ja nicht alle familiären Beobachtungen verifiziert, d. h. durch die histologische Untersuchung festgestellt worden, und der Einwand, daß schließlich nur der histologische Beweis ein vollgültiger sei, könnte erhoben werden.

Aber die Brillsche Beobachtungsreihe einerseits, die namentlich auf Grund des familiären Vorkommens den Bovairdschen Fällen angereiht wurde, was vier Jahre später durch den Tod zweier Familienmitglieder resp. durch die histologische Untersuchung als richtig bestätigt wurde, und meine Beobachtung anderseits, wo auf Grund des histologischen Ergebnisses auf ein familiäres Vorkommen geschlossen wurde, was sich als tatsächlich erwies, liefern eine schöne Illustration für die Wichtigkeit dieses Merkmales eines familiären Vorkommens.

Jedenfalls ist dieses Moment in Zukunft differentialdiagnostisch von größter Wichtigkeit.

Es sei noch erwähnt, daß diese familiäre Disposition bisher nur in einer Generation beobachtet wurde.

Als weiteren bemerkenswerten Punkt möchte ich die Zeit des Beginnes des Leidens und die Chronizität des Prozesses betonen. In einem großen Teil der Fälle wird die Milzvergrößerung als auffälligstes Symptom schon in den ersten Kinderjahren bemerkt (Collier, Bovaird, Brill, Mihi), in einem anderen Teil in etwas späteren Jahren: 7., 19., 20., 28.

Wenn wir jedoch den jeweiligen Modus des Milznachweises aus den Krankengeschichten verfolgen, so scheint es durchaus nicht gewagt, den Beginn der Milzvergrößerung auch in den letzten Fällen mehr nach vorne zu verlegen.

Meist hören wir, daß nur gelegentlich die große Milz, die ihrem Träger keine oder fast keine Beschwerden verursacht, gefunden wird.

So läßt sich Brills zweiter Fall nur untersuchen, weil seine beiden Schwestern eine Vergrößerung der Milz hatten. In meinem zweiten Fall wird die große Milz gelegentlich einer Konsultation wegen Durchfalles nachgewiesen. Picoù und Ramonds Fall datiert die Vergrößerung seit einem Trauma. Es wäre aber durchaus verständlich, anzunehmen, daß erst das Trauma die Trägerin auf ihr großes Organ aufmerksam gemacht habe.

Dieser wenigstens in den meisten Fällen frühzeitige Beginn der Krankheit scheint mir bezüglich Differentialdiagnose und Pathogenese des Prozesses von Bedeutung.

Dasselbe gilt auch von der Chronizität des Prozesses.

Gaucher beobachtete seinen Fall 25 Jahre; Bovaird 13 Jahre; Brill 19 resp. 15 Jahre; mein erster Fall dauerte wenigstens 39 Jahre, der zweite wenigstens 14 Jahre. Wenn auch die Zeitangaben aus den früher erwähnten Gründen nicht ganz präzise sind, so geben sie doch die Mindestdauer der Milzvergrößerung an.

Die Krankheit dauerte demnach in vielen Fällen jahrzehntelang, ohne daß der Träger besondere Krankheitserscheinungen zeigte.

Der Prozeß selbst führt, wie schon Bovaird bemerkt, anscheinend meist an sich nicht zum Tode.

Fall I stirbt an Lungen- und peritonäaler Tuberkulose; Fall IV_2 an der Splenectomie; V_3 an hämorrhagischer Perikarditis; VI_1 an eitriger Cholangitis. Nur II_1 erliegt anscheinend der Krankeit. Ein Teil der Krankheitsträger lebt und befindet sich relativ wohl, z. B. VI_2.

Erwähnenswert ist ferner, daß unter den 12 Einzelfällen 11 weiblichen Geschlechtes sind. Nur Brills zweite Beobachtung betrifft einen Mann.

Es prävaliert demnach das weibliche Geschlecht ganz hervorragend über das männliche.

Ganz besonders wichtig und bei einer richtigen Auffassung des ganzen Prozesses leicht verständlich scheinen mir folgende sich fast stets wiederholende Befunde zu sein, nämlich: Lebervergrößerung, Hypertrophie peripherischer oder innerer Lymphdrüsen, mangelnder Ascites.

Fast in allen Fällen ist klinisch die Lebervergrößerung nachgewiesen worden und bei den obducierten Fällen fanden sich ganz gewaltige Lebergewichte I = 3480 g; IV_2 = 2380 g; V_2 = 4000 g; V_3 = 4800 g; VI_1 = 3000 g.

Nur Collier und Picoù-Ramond erwähnen nichts von einer Vergrößerung des Organs. Bei ersterem könnte die Sache durch den relativ frühen Tod des Mädchens, im sechsten Jahre, erklärt werden. Der Prozeß war vielleicht noch nicht so stark entwickelt, daß die Vergrößerung der Leber aufgefallen war. Von Picoù und Ramonds Fall liegt keine Obduktion vor, die Milz wurde durch Splenectomie gewonnen.

Jedenfalls konnte in den letzten vier obducierten und histologisch genauer untersuchten Fällen die Beteiligung der Leber an dem Prozeß in Form des Vorhandenseins derselben charakteristischen Zellelemente wie in der Milz nachgewiesen werden, wodurch die Vergrößerung des Organs erklärt ist.

Diese Volumsvermehrung der Leber, bedingt durch die spezifischen Zellelemente, scheint uns eine konstante zu sein. Sie ist differentialdiagnostisch von Wichtigkeit.

Auch ein weiteres stets hervorgehobenes Symptom, nämlich der mangelnde Ascites in diesen Fällen, scheint in diesem histologischen Verhalten der Leber seine Erklärung zn finden.

Das portale wie hepatale Gefäßsystem ist unbeteiligt oder nahezu unbeteiligt an dem Prozeß. Die spezifischen Veränderungen finden sich namentlich in der Glissonschen Kapsel. Es liegt kein Grund für die Entstehung eines Ascites vor.

Sehr wichtig für die Auffassung des ganzen Krankheitsprozesses erscheint uns auch das Verhalten der Lymphdrüsen und des Knochenmarks. Wir werden sehen, daß die Angaben darüber wechselnde sind, glauben aber vorausschicken zu können, daß nach unserer Ansicht nur die jemalige Genauigkeit der Untersucher dieses variable Resultat zeitigt.

Gaucher sagt, daß die peripherischen und mesenterialen Drüsen normal waren. Histologisch werden dieselben aber nicht untersucht, ebenso mangelt die makroskopische, wie mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks.

Collier findet im ersten Falle die retroperitonäalen Drüsen vergrößert, ebenso die mesenterialen, welch letztere, mikroskopisch untersucht, dieselben Veränderungen zeigen wie die Milz. Knochenmark wird nicht untersucht. In seinem zweiten Fall, von dem ja nur ein ungenauer Obduktionsbericht vorliegt, heißt es, daß im hintern Mediastinum weiche Massen gefunden wurden.

Picoù-Ramond, deren Fall lebt, untersuchen die mitexstirpierten Hilusdrüsen der Milz; sie zeigen den charakteristischen Befund.

Bovaird erwähnt von seinem ersten, lebenden Fall, daß die axillaren, cervikalen und inguinalen Drüsen vergrößert sind.

Vom zweiten Fall ist die Vergrößerung der axillaren und submaxillaren Drüsen notiert. Die vergrößerten mesenterialen Drüsen werden mikroskopiert und ihre Mitbeteiligung am Prozeß erwiesen. Von einer Untersuchung des Knochenmarks wird nichts erwähnt.

Von Brill wird klinisch in beiden Fällen keine Lymphdrüsenschwellung notiert. Bei der Obduktion des zweiten Falles wird aber eine Hypertrophie der axillaren, supraclavicularen und inguinalen Drüsen protokolliert, und die histologische Untersuchung der bronchialen, mediastinalen, mesenterialen und retroperitonäalen Drüsen zeigen denselben Prozeß wie in Milz und Leber. Das in beiden Fällen untersuchte Knochenmark erweist sich in gleicher Weise beteiligt wie die übrigen Organe.

Auch in meinem ersten Fall erweisen sich mit Ausnahme der tuberkulösen submaxillaren Drüsen alle Lymphdrüsen, soweit sie einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen wurden (bronchiale und mesenteriale) als erkrankt.

Das Verhalten der peripherischen Drüsen wurde nicht beachtet, dieselben nicht untersucht.

Das Knochenmark beider Oberschenkel zeigte aber denselben Prozeß wie in Milz, Leber und Lymphdrüsen.

Im zweiten, lebenden Fall ist eine Vergrößerung der Drüsen nicht nachweisbar, doch sei bemerkt, daß bei dem ungemein mißtrauischen Verhalten des Pat. eine genaue Untersuchung nicht möglich ist.

Jedenfalls ersehen wir aus dieser Zusammenstellung, daß je nach der Genauigkeit der Untersuchung, namentlich der histologischen, eine jedesmalige Beteiligung sämtlicher in den Bereich der mikroskopischen Untersuchung gezogenen Lymphdrüsen sowie des Knochenmarks an dem Krankheitsprozeß erwiesen werden konnte.

Der Prozeß beschränkt sich demnach nicht auf die Milz, sondern ein großer Teil des lymphatischen Apparates und des Knochenmarks ist an demselben beteiligt; die Splenomegalie ist anscheinend nur ein Teilsymptom der ganzen Krankheit.

Zu dieser Erkenntnis angelangt, erübrigt uns noch die Besprechung des wesentlichen Punktes, der Pathologie des ganzen Prozesses.

Die Entscheidung liegt augenscheinlich in der Beantwortung der Frage, als was sind jene großen Zellen in Milz, Lymphdrüsen, Leber und Knochenmark anzusehen. Woher stammen sie?

Sie wird, wie wir gesehen haben, von seiten der verschiedenen Untersucher verschieden beantwortet.

Gaucher betrachtet die Zellen als epitheliale und bezeichnet den Prozeß klipp und klar als un épithéliome primitif et isolé.

Erklärend fügt er zehn Jahre später hinzu, daß unter dem Einflusse einer unbekannten Ursache eine Abweichung des normalen Typus der parenchymatösen Elemente der Milz, eine Art cellulärer Evolution stattfinde, als deren Endresultat jene großen Zellen anzusehen wären.

Picoù und Ramond konkludieren auf Grund entwicklungsgeschichtlicher und embryologischer Überlegungen, daß es sich um epitheliale Zellen handle, daß ihr Fall ein primäres Epitheliom sei, das anfangs relativ gutartig später auch die Lymphdrüsen nach Art eines Epitheliom befalle. Die Zellen sind epitheliale, vielleicht vom Pankreas abstammende.

Bovaird betrachtet die Zellen als Endothelien und den Prozeß als eine Hyperplasie der Milz, charakterisiert durch eine ungewöhnliche Entwicklung der Endothelzellen. Die Herde in Drüsen und Leber sind keine Metastasen, sondern an Ort und Stelle entstanden.

Der Report of the morbid Growth Committee (Targett, Pitt und Shattock) bezeichnet im Falle Colliers als das wichtigste die ungeheure Zahl der endothelgleichen Zellen. Die Zellen seien ähnlich jenen, denen man nicht selten in Lymphdrüsen begegnet.

Cornil äußert sich im Falle Picoù und Ramond dahin, daß es sich nach seiner Ansicht um eine primäre Hyperplasie der Milz mit Proliferation des reticulären Gewebes handle. Ihn erinnern die Zellen an solche, wie er sie schon mehrere Male bei Drüsenhyperplasien gesehen habe.

Brill bzw. Mandlebaum und Libmann sprechen keine entscheidende Ansicht aus, scheinen sich jedoch mehr der Auffassung eines endothelialen Ursprungs der Zellen hinzuneigen.

Wir sehen also, daß alle Erklärungsmöglichkeiten in den Ansichten der verschiedenen Autoren niedergelegt sind.

Was nun unsere eigene Ansicht betrifft, so möchten wir vor allem eine epitheliale Natur der großen Zellen bzw. eine Deutung des ganzen als primäres Epitheliom der Milz zurückweisen.

Morphologisch zeigen ja die Zellen in mancher Beziehung eine Ähnlichkeit mit Epithelien, aber das Verhalten der Kerne, die nahezu vollständige Abwesenheit von Mitosen, ihr Verhalten zum angrenzenden Gewebe usw. läßt unmöglich eine epitheliale Abstammung derselben erschließen. Noch weniger aber kann der ganze Prozeß nach seinem makroskopischen wie mikroskopischen Verhalten mit der Auffassung eines Epithelioms der Milz mit Metastasenbildung in den Drüsen in Einklang gebracht werden.

Wir haben ja gehört, daß der Prozeß durchaus nicht auf die Milz und die nächstliegenden Lymphdrüsen sich beschränkt, sondern daß wahrscheinlich der größte Teil des lymphatischen und hämatopoetischen Systems in Mitleidenschaft gezogen ist. Und wenn wir dazu die grob anatomischen Verhältnisse und die histologischen Befunde betrachten, so würde obige Annahme eines Epithelioms wohl allem widersprechen, was wir von einer epithelialen Geschwulstbildung bisher wissen. Nirgends überschreitet der Prozeß die normalen Grenzen der Organe, nirgends findet sich ein Übergreifen auf die Umgebung, ein schrankenloses Weiterwuchern auf das benachbarte Gewebe, auch von einer eigentlichen Metastasierung wie bei anderen epithelialen Geschwülsten kann keine Rede sein.

Fast dieselben Einwände müssen gegen die Auffassung des Prozesses als Endotheliom vorgebracht werden.

Bovaird freilich, nach dessen Ansicht die Zellen als Endothelien angesehen werden müssen, vermeidet aus durchsichtigen Gründen die Bezeichnung Endotheliom, er spricht nur von einer Hyperplasie, charakterisiert durch eine ungewöhnliche Entwicklung der Endothelzellen.

Wir aber glauben, daß eine Milzhyperplasie, entstanden durch Endothelwucherung, ganz anders aussehen müßte — auch wenn wir von einer Endotheliombildung à la Pleura- oder Peritonäalendotheliom absehen wollen.

Wir wissen aus älteren, namentlich aber aus genauen Untersuchungen der letzten Zeit (R. Mayer, Sitzenfrey usw.), daß wuchernde Endothelien der Lymphdrüsen epithelartige Schläuche, Cysten bilden können, kurz Epithelcharakter annehmen können, niemals aber sind solche Befunde beschrieben worden, wie sie unsere Fälle darbieten.

Aber abgesehen von vorstehenden Gründen und Überlegungen möchten wir eine endotheliale Abstammung der Zellen auch deswegen nicht akzeptieren, da wir in unserem Falle niemals eine Andeutung einer Entstehung aus Endothelien sehen konnten. Die Endothelien der venösen Kapillaren oder der Sinusse sind durch Pigmentaufnahme so charakterisiert, daß sie überall leicht von den großen Zellen differenziert werden können. Wohl sind stellenweise die Endothelien reich an Protoplasma, wie geschwollen, aber niemals konnten Kernteilungsfiguren usw. an ihnen gesehen werden.

Müssen wir demnach mit größter Wahrscheinlichkeit einerseits die epitheliale Natur, anderseits die endotheliale Abstammung der Zellen aus verschiedenen Gründen ablehnen, so käme nur mehr die Ansicht Cornils bzw. der englischen Kommission in Betracht.

Beide sprechen die Meinung aus, daß man die großen Zellen gelegentlich, namentlich in hyperplastischen Lymphdrüsen, antrifft, und Cornil sagt ganz präzise, daß nach seiner Ansicht der Prozeß eine primäre Hyperplasie der Milz mit Proliferation des reticulären Gewebes sei.

Was nun das Vorkommen der großen Zellen betrifft, so möchten wir uns obigen Ansichten voll anschließen. Es liegen uns aus unserer Präparatensammlung hyperplastische Lymphdrüsen einer alten Frau, ferner Drüsen einer an einer nicht aufgeklärten Sepsis verstorbenen Frau, weiter eine tuberkulöse Milz vor, bei denen große Zellen vorhanden sind, die sehr wohl mit unseren Zellen vergleichbar sind. Dabei kann nahezu mit Sicherheit die Entstehung derselben aus dem reticulären Gewebe verfolgt werden. Aus diesen Gründen möchten wir daher Cornils Ansicht akzeptieren, nur mit der Erweiterung, daß wir den ganzen Prozeß für eine Systemerkrankung des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates halten,

bei der es zu einer Proliferation des reticulären Gewebes des Systems gekommen ist. Es wäre das Ganze etwa in Analogie zu setzen mit einer Pseudoleukämie,[1]) nur wäre hier eine andere Komponente des lymphatisch-hämatopoetischen Systems in Wucherung geraten.

Es wären demzufolge auch die Drüsen-, Leber- und Knochenmarksveränderungen nicht als Metastasenbildungen zu betrachten, sondern als ein Weitergreifen des Prozesses im Rahmen obigen Systems. Bestärkt in dieser Auffassung als einer Systemerkrankung werden wir besonders auch durch das familiäre Vorkommen, den frühen Beginn des Leidens und der enormen Chronizität. Das durch eine familiäre Disposition, etwa eine besondere Irritabilität des reticulären Gewebes, belastete lymphatisch hämatopoetische System unserer Fälle wird sous influence d'une cause encore inconnue (Gaucher), eines systemic poison (Bovaird) zur Wucherung, Proliferation angeregt.

Im Verlauf von Jahren, ja Jahrzehnten hypertrophiert allmählig unter relativ geringen Krankheitserscheinungen die Milz, es folgen die regionären Lymphdrüsen später auch die entfernteren; auch in der Glissonschen Kapsel der Leber etablieren sich die Veränderungen, und endlich befällt der Prozeß auch das Knochenmark. Damit gehen Hand in Hand Ausfallserscheinungen von seiten der blutzerstörenden Funktion des Systems, besonders der Milz (vikariierende Blutungen, Pigmentationen der Haut usw.), auch die mangelnde Bildung weißer Blutkörperchen kann in die Erscheinung treten (Leucopenie). Es gesellen sich mechanische Symptome der vergrößerten Organe hinzu. Dagegen fehlen Reizerscheinungen

[1]) Wir haben gelegentlich der Demonstration der Präparate den Prozeß in entfernte Analogie mit einer Lymphosarkomatose gebracht, wobei uns namentlich jene oft diffus über den Magen-Darmtrakt sich erstreckende Wucherung des lymphatischen Apparates vorgeschwebt. Es scheint uns aber in Übereinstimmung mit Sternbergs in der Diskussion ausgesprochenen Ansicht richtiger zu sein, jenen leicht zu mißverständlicher Ansicht führenden Vergleich nicht anzuwenden.

der erythrocytischen und lymphatischen Komponente des Systems. Bei der mangelnden Aggressivität des Prozesses führt diese Systemerkrankung meist nicht unmittelbar zum Tode; derselbe wird durch intercurrente Krankheiten, darunter auch Tuberkulose, herbeigeführt.

Diese Coincidenz mit Tuberkulose scheint uns noch einer Betonung wert.

Wohl sind die meisten Autoren geneigt, der Tuberkulose keine ätiologische Bedeutung für die Entstehung des Krankheitsprozesses zuzuerkennen, zumal in mehreren Fällen auch durch die Obduktion keine typischen tuberkulösen Veränderungen gefunden werden konnten.

Auch wir waren lange überzeugt, daß auch die in unserem Falle gefundene Tuberkulose sekundär hinzugekommen wäre. Nur der Milzbefund, d. h. die Tatsache, daß die nekrotischen, infarctartigen Veränderungen in diesem Organ — über die auch in den meisten anderen Fällen berichtet wird — trotz des fehlenden histologisch charakteristischen Tuberkels als tuberkulöse — positiver Tuberkelbazillenbefund und positives Tierexperiment —, durch den Tuberkelbacillus verursacht, sich erwiesen haben, machte uns in dieser Ansicht schwankend.

Wir wissen heute, daß nicht immer der typische Tuberkel das Produkt der Reaktion gegenüber den Tuberkelbazillen sein müsse, daß die morphologischen Veränderungen nicht von dem einwirkenden Mikrobion sondern auch vom Gewebe abhängig sind, auf welches die Einwirkung erfolgt, wobei Gewebe und Organe derselben Lebewesen verschieden sich verhalten (Orth), daß je nach Menge und Virulenz der Tuberkelbazillen auch die histologischen Veränderungen verschieden sich gestalten (Baumgarten), daß es z. B. ein lymphoides Stadium der Tuberkulose gibt, das histologisch nicht erkannt werden kann (Bartel). Diese Ergebnisse und Überlegungen lassen uns die Beweise, welche die meisten Autoren für die Abwesenheit von Tuberkulose in ihren Beobachtungen erbringen, als nicht exakt genug erscheinen.

Wir möchten den Gedanken, daß jenes unbekannte Gift, das zur Proliferation des reticulären Gewebes geführt habe, nicht

doch auf den Tuberkelbacillus zurückgeführt werden müsse, wobei freilich ein besonderer Reaktionsmodus unserer Individuen bzw. ihres lymphatisch-hämopoetischen Systems supponiert werden müßte, nicht ganz von der Hand weisen.

Dieser Gedanke scheint uns etwas gestützt zu werden, wenn wir uns jener Formen von Tuberkulose erinnern, die Sternberg seinerzeit als unter dem Bilde einer Pseudoleukämie auftretende beschrieben hat.

Auch in diesen Fällen müssen wir entweder an eine bestimmte Beschaffenheit der Tuberkelbazillen, oder, was wahrscheinlicher ist, an eine abweichende Reaktionsfähigkeit des Organismus gegen das tuberkulöse Gift appellieren, weshalb es meist nicht zur Bildung typischer Tuberkel kommt, sondern zu jenen histologischen Veränderungen, die selbst in ihren Details an unsere Befunde erinnern.

Anhangsweise möchten wir noch über die in unseren Fällen gefundene Pigmentation der Haut sowie der andern Organe sprechen. Schon Gaucher erwähnt die bleifarbene Beschaffenheit der Haut seines Falles. Bovairds erster wie zweiter Fall zeigen eine allgemeine Melanose der Haut und besondere Pigmentationen im Gesicht und an den Extremitäten. Auch in den zwei Beobachtungen Brills treten Pigmentationen im Gesicht und namentlich an den Händen auf. Und auch unsere zwei Fälle sind durch pigmentierte Flecken im Gesichte bzw. am ganzen Körper ausgezeichnet. Histologische Untersuchungen liegen nicht vor.

In erster Linie mußte natürlich an eine Arsenmelanose gedacht werden, und in der Tat haben ja die meisten Patienten wegen ihrer mächtigen Milzvergrößerung therapeutisch Arsen in größeren Dosen bekommen. Von einigen Fällen aber wird mit Bestimmtheit angegeben, daß sie kein Arsen bekommen oder schon vorher pigmentiert wurden (Brill, Mihi). Wenn wir aber die sonstige in diesen Fällen gefundene Pigmentanhäufung in Milz, Drüsen, Knochenmark, den glatten Muskelfasern usw. berücksichtigen, so scheint uns die Annahme gerechtfertigt, auch die Verfärbungen der Haut auf Pigmentablagerung zu beziehen, die in Zusammenhang mit dem ganzen Prozeß stehen.

Und wenn auch bei anderen Formen von Splenomegalien Melanose vorzukommen scheint — Osler erwähnt z. B. unter seinen 15 Fällen von Splenic Anämie 4 mal die bräunliche Kolorierung des Hautteguments —, so kann doch diesem Symptom differentialdiagnostisch nicht jeder Wert abgesprochen werden.

Anschließend sei noch der merkwürdige Befund von Pigment in den Endothelzellen der Milz und der glatten Muskulatur des Uterus erwähnt.

Nach v. Ebner ist das Endothel der Milzvenen von ganz eigentümlicher Beschaffenheit. Die Zellen zeigen eine streifige Struktur, die Kerne springen stark gegen das Venenlumen vor, und man glaubt, daß die Endothelzellen kontraktile Elemente seien, ja Whiting beschreibt sie direkt als glatte Muskelfasern.

Es scheint uns nun eigentümlich und für diese angenommene Zugehörigkeit dieser Zellen zu den glatten Muskelfasern zu sprechen, daß in unserem Falle beide Zellarten, und fast ausschließlich, an der Pigmentaufnahme beteiligt sind.

Daß die Endothelzellen der Milz phagocytäre Eigenschaften besitzen, darüber findet sich bereits eine Angabe bei Borissowa, die in einem ihrer Fälle von Splenomegalie in den angeschwollenen Endothelien rote Blutkörperchen und Teile derselben sowie kleine Pigmentkügelchen finden konnte.

Auch die enorme, schon makroskopisch an der Braunfärbung des Uterus erkenntliche Beteiligung der glatten Muskulatur der Gebärmutter an der Pigmentaufnahme scheint mir bemerkenswert und selten zu sein.

Literatur.

Banti, Splenomegalie und Lebercirrhose. Zieglers Beiträge, Bd. 24, 1898.
Bartel, J., Zur Tuberkulosefrage. Wiener klin. Wochenschrift 1906.
Baumgarten, Über die pathologisch-histologische Wirkung und Wirksamkeit des Tuberkelbacillus. Verhandl. d. Deutschen path. Gesellschaft 1902.
Bovaird, Primary Splenomegaly. Endothelial Hyperplasia of the Spleen. Amerik. Journ. of the med. sciences 1900.
Borissowa, A., Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie. Dieses Archiv, Bd. 172, 1903.
Brill, Primäry Splenomegaly with a report of three cases occuring in one family. Amerik. Journ. of the med. sciences, April 1901.
Derselbe, A case of Splenomegaly primitif with involvement of the haemopoietic organs. Proceeding of the New York path. Society 1904.
Brill, Mandlebaum and Libman, Primary Splenomegaly (Gaucher Type). Amerik. Journ. of the med. sciences 1905.
Bruhl, Splenomegalie primitive. Gazette des hopitaux, T. 54, 1892.
Collier, Enlarged Spleen in a child aged six. Transactions of the path. Society of London 1895.
Cornil, Bulletins de la soc. anat., Paris 1895.
Ebner, v., Köllikers Handbuch d. Gewebelehre, Bd. III.
Gaucher, Splenomegalie primitive. Thèse, Paris 1882.
Derselbe, De l'hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. La France médicale 1892.
Harris und Herzog, Splenectomie bei Splenomegalie primitif. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 59, 1901.

Helly, Wechselbeziehungen zwischen Bau und Funktion der Milz. Wiener klin. Wochenschrift 1902.

Marchand, Zur Kenntnis d. sog. Bantischen Krankheit. Münchener med. Wochenschrift 1903.

Derselbe und Ledingham, Über Infektion mit Leishmannschen Körperchen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr., Bd. 47.

Orth, Welche morphologischen Veränderungen können durch Tuberkelbazillen erzeugt werden. Verhandlungen d. Deutsch. path. Ges. 1901.

Osler, On splenic Anaemie. Amerik. Journ. of the med. sciences 1900.

Picoù und Ramond, Splenomegalie primitive. Epithelioma primitif de la rate. Arch. de Méd. Exp., T. VIII, 1896.

Sitzenfrey, Über drüsige Gebilde in Beckenlymphknoten. Wiener klin. Wochenschr. 1906, S. 884.

Sternberg, Über eine eigentümliche unter dem Bilde der Pseudotuberkulose verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Zeitschr. f. Heilkde, Bd. 19, 1898.

IX.

Das Altersgesetz der natürlichen Widerstandskraft.

Von

Dr. med. Louis Ascher in Königsberg i. Pr.

Das rein individualistische Handeln und Forschen des Mediziners bringt es mit sich, daß er allgemeineren Schlüssen oder der Aufstellung allgemeinerer Gesetze für Leben, Erkranken und Sterben mit einem durch die Erfahrung nur allzu berechtigten Mißtrauen gegenübersteht. Und doch verläßt ihn sofort diese sehr zu billigende Selbstkritik, wenn er das Gebiet der ihm ferner liegenden Sozialwissenschaft betritt, sei es, daß er für irgend welche hygienischen Pläne das öffentliche Interesse gewinnen, sei es, daß er aus der Statistik Schlüsse für die Richtigkeit einer Auffassung oder einer Handlungweise ziehen will. Selbstverständlich ist hierfür in vielen Fällen die Statistik geeignet und notwendig; nur muß die Logik und Kritik, die die naturwissenschaftlichen Arbeiten auszeichnet, und die Aneignung des gesamten vorliegenden Wissens auch

auf dem Gebiete der Sozialwissenschaften verlangt werden. Diese so selbstverständlichen Forderungen sind jedoch weit entfernt, Allgemeingut der Mediziner zu sein. Sie sind aber um so notwendiger, als die medizinische Statistik nur ein Teil desjenigen Teiles der Sozialwissenschaften ist, den man als Bevölkerungsstatistik bezeichnet, und zwar ist sie der pathologische Teil; es ist einleuchtend, daß man Pathologie ohne Anatomie und Physiologie nicht treiben kann. Ob es auch für den Mediziner wichtig ist, sich mit diesen Wissenschaften zu beschäftigen, diese Frage wird wohl besser am Schluß der folgenden Ausführungen beantwortet werden können.

Auf Grund der Aufzeichnung des Breslauer Theologen Caspar Neumann über die Sterbefälle von 1687—91 — die Notizen hierüber entnehme ich einem interessanten Aufsatze Gottsteins[1] — stellte der berühmte englische Astronom Halley die erste sog. Absterbetafel auf. Auf dieser durch die folgenden Untersuchungen stets von neuem bestätigten Absterbetafel beruht das ganze Geschäftsgebahren der Lebens-Versicherungen; es handelt sich hierbei um Werte, die nach Milliarden zählen, und die auch für den Mediziner von einer nicht zu unterschätzenden Bedeutung sind, nicht nur weil ein erheblicher Teil der Ärzte an der Ausstellung von Attesten beteiligt ist, sondern auch deshalb, weil das durch seine Menge wie durch seine Güte ausgezeichnete Material Stoff zu wichtigen Arbeiten gibt. Das durch Halley endeckte biologische Gesetz lautet: Die Sterblichkeit sinkt vom Säuglingsalter ständig bis um die Pubertätszeit und steigt von da bis zum Greisenalter. Es wird am kürzesten illustriert durch die folgende Kurve der Sterblichkeit der Männlichen in Preußen, die ich für die Zeit von 1876—1901 berechnet habe; — die Sterblichkeit der Weiblichen ist analog und soll deshalb erst nicht gebracht werden. (Tab. 1.) Um beliebte Verwechslungen zu vermeiden, sei hier gleich erwähnt, daß unter „Sterblichkeit" oder „Mortalität" diejenige Zahl verstanden wird, welche das Verhältnis von 1 Gestorbenen zu 1000 oder 10000 etc. derselben Altersklasse resp. der gesamten Einwohnerschaft ausdrückt. Gewöhnlich ist die Verwechslung mit dem „Anteil an der Gesamtheit der Gestorbenen", d. h.

Tabelle 1. Gesamtsterblichkeit in Preußen 1879—1901.

Männlich.

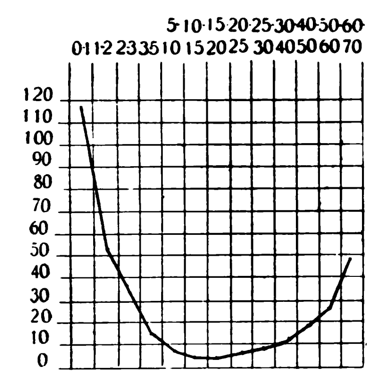


Tabelle 2. Preußen 1876—1901.

Männlich.

Sterblichkeit an Tuberkulose 1:1000.

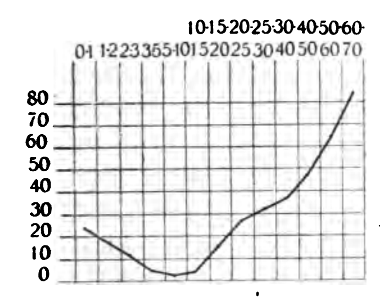


Tabelle 3.

Tuberkulosesterblichkeit in Bayern[2].

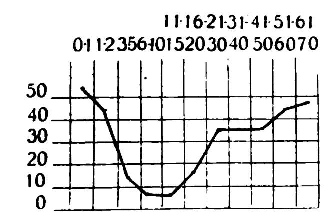
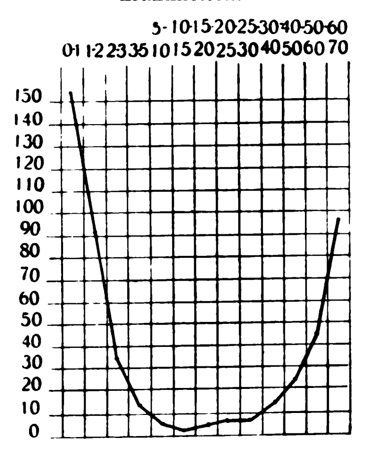


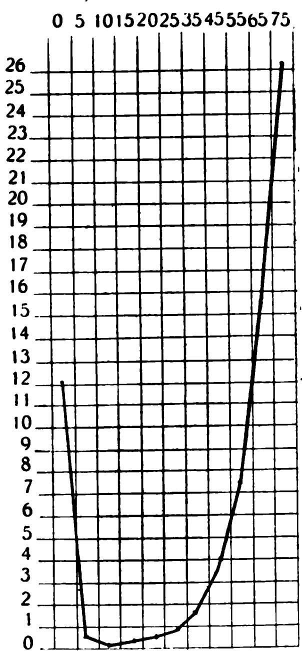
Tabelle 4. Preußen 1876—1901.

Männlich 1 : 1000.

Sterblichkeit an den akuten Lungenkrankheiten.



Tab. 5. Sterblichkeit an Krankheiten der Respirationsorgane in England 1861—70, auf 1000 Lebende[3].



derjenigen Zahl, welche den Prozentsatz der betreffenden Todesursache an der Gesamtheit der Todesfälle — letztere als 100 gerechnet — ausdrückt. Diese Zahl ist nicht bedeutungslos; ihre Bedeutung reicht aber nicht im Entferntesten an die der Mortalität heran.

So wichtig das Halleysche Gesetz ist, so wenig bekannt ist es. Ich glaube nicht, daß ein einziger Pathologe oder Physiologe es in seinem Kolleg erwähnt.[1]) Sonst hätte es auch nicht kommen dürfen, daß eine große moderne Bewegung, die für die Einführung der Schulhygiene, damit begründet wurde, daß das schulpflichtige Alter den größten Gefahren ausgesetzt sei. Genau das Gegenteil ist der Fall: Im schulpflichtigen Alter ist die geringste Sterblichkeit aller Altersklassen; sie ist sogar noch geringer als in der — allerdings nur für die Männlichen in Betracht kommenden — Militärzeit, einer Altersklasse, die mit Vorliebe als die kräftigste hingestellt wird. Aber auch eine Reihe anderer Irrtümer, die namentlich in der Tuberkulosefrage die völlige Unkenntnis des Halleyschen Gesetzes unter den Medizinern verrieten, verdiente hier besprochen zu werden, muß aber vorläufig unterbleiben. Indes sollen hier einige Sterblichkeitskurven betrachtet werden, die uns beweisen, daß das Halleysche Gesetz auch für einzelne Todesursachen, nicht bloß für ihre Gesamtheit, Geltung besitzt. Die vier folgenden Tabellen zeigen uns die Sterblichkeit an Tuberkulose und an den akuten, nicht tuberkulösen Lungenkrankheiten, und zwar Tab. 2 für Preußen (männlich) und Tab. 3 für Bayern (männlich und weiblich); Tab. 4 die an den akuten Lungenkrankheiten für Preußen (männlich) und Tab. 5 für England (männlich und weiblich). Sie sind natürlich nur Beispiele, die sich beliebig vermehren lassen. Wir sehen auf den ersten Blick, daß sie sowohl untereinander analog verlaufen, als auch analog der allgemeinen Sterblichkeitskurve (Tab. 1). Allen 5 Kurven ist gemeinsam: Tiefstand der Sterblichkeit im schulpflichtigen Alter, Ansteigen links nach dem Säuglings-, rechts nach dem Greisen-Alter. Wenn man bedenkt, daß in demjenigen Alter, in dem die geringste Sterblichkeit an Tuberkulose ist, ein

[1]) Diese Annahme ist irrig. Orth.

erheblich viel dichteres Beisammensein, also eine erheblich viel größere Ansteckungsmöglichkeit vorhanden ist, als in den späteren, namentlich verglichen mit dem Greisenalter, das sich in Preußen sogar durch die höchste Tuberkulosesterblichkeit auszeichnet; wenn man ferner sieht, wie die Sterblichkeit an Tuberkulose in der Hauptsache demselben Gesetz folgt, wie die nicht infektiösen akuten Lungenkrankheiten, und beide dem allgemeinen Sterbegesetz, dann kommt man ganz ohne Zwang zu dem Schluß, daß sich die Sterblichkeit an Tuberkulose nicht sowohl nach der Gelegenheit zur Ansteckung als nach einem Gesetz der natürlichen Widerstandskraft richtet, für das im folgenden weitere Beweise auch auf dem Gebiete der Tuberkulose erbracht werden sollen.

Bevor wir uns jedoch mit diesem Gesetz beschäftigen, müssen wir einige allgemeinere Betrachtungen anstellen: Sterben ist die dritte Etappe einer Reihe oder der innerste Kreis von drei konzentrischen Kreisen, von denen der äußerste größte den Kreis der von einer Schädlichkeit Befallenen, der zweite, darauffolgende den Kreis der durch diese Schädlichkeit Erkrankten, der dritte endlich den an dieser Krankheit Gestorbenen darstellt. Diese Kreise brauchen durchaus nicht konzentrisch zu verlaufen; ja es ist sogar aus bestimmten Gründen anzunehmen, daß diese Kreise bisweilen exzentrisch verlaufen. Daß dieses Bild nicht ganz unrichtig ist, mag aus folgenden Erwägungen hergeleitet werden: Durch Robert Koch ist zum ersten Male in der Cholerazeit der Nachweis geführt worden, daß gesunde Menschen vollvirulente Krankheitskeime beherbergen können, ohne davon einen Schaden zu nehmen. Seitdem haben wir eine Reihe infektiöser Krankheiten kennen gelernt, bei denen völlig gesunde Menschen die für andere Personen durchaus krankheitbringenden Keime in sich tragen, und zwar längere Zeit und an Körperstellen, die in der Regel für die Ansiedelung und Erregung eines krankhaften Zustandes durchaus geeignet sind. Zuletzt erst haben wir durch die Arbeiten eines Schülers von Weichselbaum, Bartel[4], die für die Erklärung der Tuberkulosestatistik äußerst wichtige Tatsache kennen gelernt, daß der Tuberkelbacillus lange Zeit

in Lymphdrüsen sich aufhalten kann, ohne seine spezifischen Erscheinungen zu machen, ein Stadium, in dem sogar der Körper den Tuberkelbacillus völlig vernichten kann. Heymanns[5] hat ferner durch Versuche an mehr als 1000 Kaninchen und mehreren Hundert Meerschweinchen gezeigt, daß dieselbe Menge von vollvirulenten Tuberkelbazillen bald den Tod, bald Krankheit, bald gar keine Erscheinungen hervorruft; die Voraussetzung für das Gelingen dieses Versuches war die große Zahl der Tiere.

Aber auch für Gifte gilt das gleiche Gesetz. So berichtet Shufflebothan[6], daß eine große Anzahl von Arbeitern in Bleibetrieben, obgleich der Bleisaum am Zahnfleisch deutlich erwies, daß sie das Gift in den Körper aufgenommen hatten, dennoch während der ganzen, Jahre umfassenden Beobachtungszeit keinerlei Krankheitszeichen aufwiesen. Auch für andere, z. B. durch Staubeinatmung erzeugte Krankheiten ist es bekannt, daß nicht alle derselben Schädlichkeit Ausgesetzten daran erkranken oder gar sterben.

Wir können hieraus den Schluß ziehen, daß der Kreis der von einer Schädlichkeit Befallenen größer ist als der der Erkrankten und dieser größer als der daran Gestorbenen. Während das Befallenwerden mehr oder minder von Zufälligkeiten abhängt, bildet das Erkranken und ebenso das Sterben die Diagonale eines Parallelogramms der Kräfte, dessen eine Seite das Zufällige, das Befallenwerden, die andere das Gesetzmäßige darstellen, das wir als innere Widerstandskraft bezeichnen, und dessen Gesetzmäßigkeit wir im folgenden beweisen möchten.

Zuvor noch eine kleine Bemerkung über Nomenklatur: Mortalität oder Sterblichkeit bedeutet, wie schon auseinandergesetzt, das Verhältnis der Gestorbenen zur Zahl der Lebenden — gewöhnlich 1 : 1000 oder 1 : 10000 —; Morbidität drückt das Verhältnis der Zahl der Erkrankten zur Zahl der Lebenden aus — gewöhnlich 1 : 100 —; Letalität das Verhältnis der Gestorbenen zur Zahl der Erkrankten — gewöhnlich 1 : 100. —

Soll die Kurve der inneren Widerstandskraft als gesetzmäßig bewiesen werden, dann muß sie sich bei Mortalität, Morbidität und Letalität nachweisen lassen, und zwar nicht nur für die Gesamtheit aller Krankheitsursachen, sondern auch für die wichtigsten allein oder mindestens gruppenweise.

Für die Morbidität ist leider nur die rechte Seite der Kurve, von 15 Jahren aufwärts, für die Gesamtheit der Krankheitsursachen gut nachgewiesen; die linke Seite, d. h. die Kurve von 0—15 Jahren ließ sich aus Mangel an gesetzlichen oder sozialen Handhaben bisher nicht genügend sicher feststellen. — Über die rechte Seite der Kurve finden sich Angaben in dem Artikel: Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik in der Eulenburgschen Realenzyklopädie, die dort dahin zusammengefaßt sind, daß die Erkrankungshäufigkeit — Morbidität — wie auch die mittlere Krankheitsdauer mit dem Alter wächst. Für die linke Seite (0—15 Jahre) bietet die folgende Tabelle einen Ersatz die, — nach einer Arbeit von Bartels[7] — die Häufigkeit und den Ausgang von Komplikationen im Verlaufe von Masern darstellt.

Tabelle 6.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Alter	Zahl der Masernfälle	davon starben		Von den Masernkranken erkrankten an Lungenentzündung		davon starben		
	absolut	abs.	in %	abs.	in %	abs.	in % von Sp. 2	in % von Sp. 5
0- 1 Jahr	31	7	22,6	6	19,3	6	19,3	100,0
1- 5 „	274	20	7,2	36	13,1	14	5,1	38,9
5-10 „	226	11	4,0	24	10,6	9	3,9	37,5

Wir sehen hier, wie die Gefahr, an Komplikationen von Masern zu erkranken (Spalte 6) und zu sterben (Spalte 8 und 9), ebenso vom Säuglingsalter nach der Schulzeit abnimmt, wie die Letalität an der Krankheit selbst (Spalte 4). Die Zahlen würden, ihrer Kleinheit wegen, an sich nichts beweisen; nur im Rahmen eines großen Gesetzes erhalten sie ihre Bedeutung.

Daß die Kurve der natürlichen Widerstandskraft nicht nur für die Gesamtheit der Krankheiten, sondern auch für einzelne Gruppen Gültigkeit besitzt, mag die folgende Tabelle zeigen.

Nach den Frankfurter Krankheitstafeln[8] ergibt sich für die Lungenkrankheiten einschließlich der Tuberkulose das folgende Verhältnis:

Tabelle 7.

Männliche Mitglieder standen im Alter von	16-20	21-25	26-30	31-40	41-50	50-60	60-70 Jahren
	12 309	11 019	7814	7155	3317	1709	523
Es erkrankten an Lungenkrankheiten .	429	400	410	538	322	202	80
d. h. %	34,8	36,4	50,0	75,1	97,3	118,1	152,9

Wie die Morbidität, zeigt auch die Letalität, und zwar auch die an einzelnen Krankheiten die Wiederkehr der Widerstandskurve, wie sich aus den drei folgenden Tabellen über Pneumonie und Typhus ohne weiteres ergibt.

Tabelle 8.

Im Hamburger Krankenhaus (Fraenkel und Reiche[9]) wurden 1130 Fälle von Pneumonie aufgenommen mit folgendem tödlichem Ausgang:

Alter	Zahl der Fälle	davon starben absolut	in %
1— 5 Jahre	30	9	30,0
6—10 „	52	2	3,8
11—20 „	219	11	5,0
21—30 „	355	31	8,7
31—40 „	231	57	24,7
41—50 „	135	53	39,3
51—60 „	65	28	43,1
61—70 „	28	15	53,6
71—80 „	15	13	86,7

Tabelle 9.

Aufrecht[9] (Magdeburg) berichtet über 1502 Fälle von Pneumonie mit folgendem Ausgang:

Alter	Zahl der Fälle	davon starben absolut	in %
bis zu 5 Jahre	57	14	24,4
„ 10 „	46	—	—
„ 20 „	333	11	3,3
„ 30 „	437	39	9,0
„ 40 „	259	47	18,1
„ 50 „	195	53	37,0
„ 60 „	83	37	44,5
über 60 „	91	52	57,0

Tabelle 10.

Nach einem Bericht von Karsch erkrankten in Speier im Jahre 1877 an Typhus 386 und starben 55, die sich folgendermaßen verteilen[10]:

	Unter und bis 5 Jahre	5-10 Jahre	10-20 Jahre	20-30 Jahre	30-40 Jahre	40-50 Jahre	50-60 Jahre	Über 60 J.
Erkrankte . . .	23	57	137	75	46	25	11	12
Gestorbene . .	4	2	14	10	8	8	5	4
Auf 100 Erkrankte treffen Gestorbene	17,3	3,5	10,2	13,3	17,0	32,0	45,5	33.3

Auch hier zeigt sich wiederum der gesetzmäßige Verlauf der Widerstandskurve: Abfall vom Säuglingsalter nach der Schulzeit, Aufsteigen von da nach dem Greisenalter.

Von besonderer Bedeutung ist die Letalität an Masern, weil, wie wir nachher zeigen werden, die Mortalitätskurve eine gewisse Abweichung von dem allgemeinen Gesetz zeigt.

Tabelle 11.

Nach einer Arbeit von Kien[11] über 1205 in Straßburg behandelte Masernfälle in den Jahren 1875—1904:

im Alter von	0-1 Jahr	1-2 Jahren	2-3 Jahren	3-5 Jahren	5-10 Jahren	10-15 Jahren
erkrankten . . .	31	97	233	586	208	50
starben	18	50	49	81	14	1
in %	58,0	51,5	21,0	13,8	6,7	2,0

Sogar in einer gegen Pocken geimpften Bevölkerung zeigt die Letalität an Pocken das gleiche Gesetz der Altersdisposition.

Tabelle 12.[3]

In Zürich starben nach Brunner von 1870—71 an Pocken von 923 in Hospitätern Behandelten wie folgt:

Alter von	unter 1 Jahr	1-5 Jahren	5-10 Jahren	10-15 Jahren	15-20 Jahren	20-30 Jahren	30-40 Jahren	40-50 Jahren	50-60 Jahren	60-70 Jahren
krankten . .	16	10	8	18	66	248	208	173	100	36
arben	13	2	—	—	4	17	25	23	20	10
in %	81,0	20,0	—	—	6,1	6,0	12,0	13,3	20,0	37.8

Tabelle 13.[3] In Breslau starben von den erkrankten Geimpften 1870—72:

unter 5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-45	45-55	55-65	65-75 Jahren
23,0	12,0	4,6	3,7	9,5	11,0	14,9	17,4	26,1	29,3	36,2.

Die kleine Abweichung, daß in Breslau — nicht so in Zürich — die niedrigste Ziffer auf das der Schulzeit folgende Alter fällt, kann entweder von der Kleinheit der Zahlen oder auch von der damals noch nicht so gut wie nach 1875 durchgeführten Zwangsimpfung bedingt sein.

Der Betrachtung über Erkranken und Sterben schließt sich wohl am ungezwungensten die über die Gefahr, invalide zu werden, an:

Tabelle 14.

Nach dem Entwurf eines Invalidenversicherungsgesetzes, Verhandlungen des Reichstages, 1898/99, Nr. 3, betrug die Invaliditätswahrscheinlichkeit, d. h. die Höchstzahl der Invaliditätsfälle, dividiert durch die Zahl der Versicherten:

für das Alter von	25	35	40	45	50	55	60	65 Jahren
	0,0013	0,0026	0,0038	0,0061	0,0101	0,0175	0,0305	0,0530

und die mittlere Rentenziffer auf je 1000 Versicherte:

im Alter von	Landwirtschaft	Industrie	alle Versicherte zusammen
20—30 Jahren	2,331	1,915	2,024
30—40 "	5,235	5,302	5,465
40—50 "	14,693	14,944	14,391
50—60 "	44,288	45,646	41,409
60—70 "	143,350	139,740	131,828

Eine Statistik, die ohne die vorhergehenden Betrachtungen wenig Aussicht auf allgemeine Gültigkeit haben würde, findet sich in den „Ergebnissen des an der Landesversicherungsanstalt der Hansestädte eingeleiteten Heilverfahrens bei lungenkranken Versicherten bis 1904“.

Tabelle 15.

Erfolg der Heilstättenbehandlung bei 6015 Versicherten und einer Beobachtungszeit bis zu mehr als 6 Jahren.

Alter	16-20 Jahre	20-30 Jahre	30-40 Jahre	40-50 Jahre	50-60 Jahre	60-70 Jahre
erwerbsfähig %	74,39	69,54	60,65	47,92	35,34	33,33 [1])
Invalidenrentner geworden %	5,43	8,84	14,25	17,23	24,06	— [1])
verstorben %	16,29	17,74	22,72	34,09	39,85	66,67 [1])

[1]) Die Übrigen starben in der Beobachtungszeit.

Das Ergebnis, daß die Aussichten für eine Heilstättenbehandlung am besten im Alter von 16 bis 20 Jahren sind, steht in einem großen Widerspruch zu der Ansicht vieler Ärzte, die dieses Alter auf Grund ihrer — natürlich begrenzten — Erfahrung als das ungünstigste, das von 30—40 Jahren als das günstigste für die Einleitung einer Kur ansahen. Es stimmt aber völlig überein mit allen den regelmäßig wiederkehrenden Kurven.

Wenn wir nunmehr das Gesagte zusammenfassen, so haben wir folgendes kennen gelernt:

Bei der Mortalität an allen Ursachen zusammen, wie an einigen der wichtigsten Krankeiten und Krankheitsgruppen, bei der Morbidität verschiedener Krankheiten, bei der Letalität, bei der Komplikationshäufigkeit, den Ausgängen der Komplikationen, der Invaliditätsgefahr und den Erfolgen der Heilbehandlungen zeigt sich ein gemeinsames Gesetz, das sich folgendermaßen ausdrücken läßt:

Die natürliche Widerstandskraft ist am größten im schulpflichtigen Alter (5—15 Jahre) und sinkt in durchaus gesetzmäßiger Weise nach dem Säuglingsalter einerseits und nach dem Greisenalter andererseits.

Welche Ablenkungen diese Kurve im einzelnen erfahren kann, und welche Gründe dafür maßgebend sein können, soll an einzelnen Beispielen erläutert werden. Die folgende Tabelle zeigt die Mortalität einiger Infektionskrankheiten aus dem Jahre 1877 in Preußen unter den Männlichen; die hier zu konstruierenden Kurven stimmen in ihrem Verlauf mit den Weiblichen, und auch mit denen der letzten Jahre (1900—1903) überein. Da aber einige Infektionskrankheiten, z. B. Typhus, jetzt erheblich seltener geworden sind, sollen die Zahlen einer früheren Epoche betrachtet werden. Des Vergleiches wegen wird die — noch eingehendere — Statistik über einige der wichtigsten Kinderkrankheiten in England aus dem Jahre 1904 darunter gesetzt. (Tab. 16 und 17).

Wie wir aus Tabelle 17 ersehen, zeigt sich die Kurve der natürlichen Widerstandskraft schon von der Geburt an, was sich aus der Sterblichkeit an „allen Ursachen“ von den

Tabelle 16. Sterblichkeit in Preußen auf 10000 Lebende im Jahre 1877. Männliche.
(Preußische Statistik für 1877.)

Todesursachen	unter bis 1 Jahr	1-2 Jahre	2-3 Jahre	3-5 Jahre	5-10 Jahre	10-15 Jahre	15-20 Jahre	20-25 Jahre	25-30 Jahre	30-40 Jahre	40-50 Jahre	50-60 Jahre	60-70 Jahre	70-80 Jahre	über 80 Jahre
Scharlach	31,67	45,96	49,09	38,81	1,86	3,53	0,60	0,23	0,14	0,09	0,05	0,02	0,07	0,04	—
Masern und Röteln	39,58	47,38	24,46	12,31	4,46	0,83	0,17	0,10	0,02	0,02	0,03	0,01	—	0,04	—
Diphtherie und Croup	103,77	121,81	105,57	72,00	25,59	3,79	0,71	0,26	0,27	0,18	0,16	0,25	0,37	0,21	0,24
Keuchhusten	106,85	45,50	17,47	7,15	1,34	0,21	0,03	0,01	0,01	—	0,02	0,10	0,30	0,13	0,48
Typhus	4,85	5,29	7,24	6,03	4,92	3,81	5,56	6,21	5,74	5,78	7,42	9,42	10,11	5,87	4,34
Ruhr	12,10	6,50	3,68	2,13	0,94	0,32	0,16	0,16	0,13	0,18	0,30	0,39	0,68	0,94	1,92

Tabelle 17. Kindersterblichkeit in England und Wales, 1904 (bezogen auf 1000 Geburten).
Aus dem 66. Jahresbericht des Registrar General, London 1906, p. XCIV.

Todesursachen	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate	Zusammen unter 1 Jahr	1-2 Jahre	2-3 Jahre	3-4 Jahre	4-5 Jahre
Alle Ursachen	70,90	30,12	44,31	145,33	38,23	13,57	8,22	5,86
Gewöhnliche Infektionskrankheiten: Pocken	0,05	0,02	0,01	0,08	0,01	—	0,01	0,01
Windpocken	0,01	0,01	0,04	0,06	0,03	0,01	0,01	—
Masern	0,07	0,21	2,69	2,97	5,30	2,08	1,16	0,66
Scharlach	0,01	0,02	0,15	0,18	0,48	0,64	0,64	0,51
Diphtherie und Croup	0,03	0,06	0,29	0,38	0,91	0,86	1,02	0,94
Keuchhusten	1,17	1,41	3,57	6,15	3,86	1,30	0,63	0,32
Diarrhöen usw.	8,51	10,92	12,44	31,87	5,40	0,80	0,30	0,18
Tuberkulöse Meningitis	0,14	0,46	1,16	1,72	1,34	0,72	0,49	0,40
Tuberkulöse Peritonitis	0,59	0,98	1,12	2,69	1,01	0,35	0,21	0,12
Andere tuberkulöse Krankheiten	0,28	0,51	0,93	1,72	1,14	0,54	0,33	0,31
Bronchitis, Laryngitis, Pneumonie	6,11	5,72	11,42	23,25	11,20	3,28	1,61	0,96

„Monaten 0—3“ an ersehen läßt. Dagegen zeigt die Sterblichkeit der einzelnen Krankheiten und Krankheitsgruppen Abweichungen, die man wiederum als gesetzmäßige bezeichnen kann, und die man aus dem Wesen dieser Krankheiten zu erklären versuchen muß. Gesetzmäßig dürfen sie aber deshalb genannt werden, weil sie in derselben Weise in verschiedenen Ländern und zu verschiedenen Zeiten — unbeeinflußt durch menschliche Maßnahmen — wiederkehren. Wählen wir unter den Infektionskrankheiten im engeren Sinne diejenige aus, welche die größte Sterblichkeit im ersten Lebensjahre aufweist, nämlich den Keuchhusten, so finden wir in Preußen (Tab. 16) die höchste Zahl im ersten Lebensjahr, die Kurve fällt steil — wie bei „allen Ursachen“ — zum zweiten Lebensjahr, von da weiter bis zum 30.—40. Jahr, um dann allmählich zu steigen. In Tab. 17 sehen wir „Keuchhusten“ in England auch jetzt (1904) mit einer sehr großen Sterblichkeit, die wie in Preußen vom ersten Lebensjahr abfällt. Also die Gelegenheit zur Infektion im allgemeinen, so müssen wir schließen, muß auch im ersten Lebensjahr gegeben sein. Wenn wir weiter in Tab. 17 die Sterblichkeit an Keuchhusten, aber auch an allen anderen Infektionskrankheiten mit der Zahl der Lebensmonate steigen sehen, so müssen wir an verschiedene Erklärungsmöglichkeiten denken, allgemeine und spezielle. Für die allgemeinen, d. h. die größere Isolierung und Beschützung der Kinder in den ersten Lebensmonaten, spricht der Umstand, daß nicht nur die Infektionskrankheiten, sondern auch nicht infektiöse wie die Diarrhöen und die Bronchitiden das gleiche Verhalten zeigen. Neben diesen Umständen können aber noch spezielle, sogar spezifische mitwirken. Wir wissen aus den Arbeiten Ehrlichs und seiner Mitarbeiter, daß Gegengifte, z. B. das der Diphtherie und des Tetanus sowie pflanzliche Gifte, durch die Placenta auf das Kind übergehen. Sind also in einer Bevölkerung Krankheiten vorhanden, die, wie die Diphtherie, Gegengifte erzeugen, so können eine entsprechende Anzahl von Neugebornen solche Gegengifte mit auf die Welt bringen und dadurch eine mehr oder minder lange Zeit geschützt bleiben. Für diese Auffassung spricht der Umstand, daß Masern und Röteln, Diphtherie und Croup in Preußen wie in England ihren Höhepunkt im zweiten

Lebensjahre, Scharlach erst im dritten erreichten. Für andere Schädlichkeiten werden die Erklärungen auf einem Gebiet gesucht werden müssen, dessen Aufschließung wir ebenfalls der Ehrlichschen Schule verdanken. So hat Sachs[12] im Ehrlichschen Institut gefunden, daß das Blut eben ausgeschlüpfter Hühnchen völlig unempfindlich gegen Arachnolysin ist, daß diese Unempfindlichkeit aber nach 14—30 Tagen verloren geht. Umgekehrt fand er bei Rindern, daß das Foetalblut von dem Cobragift gelöst wird, das erwachsener Rinder aber nicht. Ferner fand er ein vollständiges oder fast vollständiges Fehlen der normalen Hämolysine im Serum von Foeten oder Neugeborenen, im Gegensatz zum Serum erwachsener Tiere. Sachs sah darin eine Bestätigung der Ansichten Ehrlichs, daß zwischen der Art des jeweiligen Stoffwechsels und der Art der vorhandenen Rezeptoren ein organischer Zusammenhang bestände. Der Forschung ist hier ein großes Feld gegeben, das um so fruchtbarer bebaut werden wird, je mehr die experimentelle Forschung von den durch die Erfahrung, in diesem Falle: die Massenerfahrung — Statistik —, gegebenen Winken ausgeht.

Eine besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß, während die Mortalität der Masern und Röteln bis zum zweiten Lebensjahre steigt (vgl. Tab. 16 und 17), die Letalität, die Komplikationshäufigkeit und der Ausgang der Komplikationen vom ersten Lebensjahre ab fällt, entsprechend der Kurve der natürlichen Widerstandskraft (vgl. Tab. 6 und 11). Ähnlich geht es mit dem Typhus, bei dem die Mortalität bis zum dritten Jahre steigt (Tab. 16), während die Letalität (Tab. 10) bis zum 60. Jahre dem Gesetz der natürlichen Widerstandskraft folgt. Es muß die weitere Forschung ermitteln, wie weit bei diesen und andern Krankheiten natürliche Widerstandskraft und spezifische Immunität sich gegenseitig beeinflussen.

Ein weiteres Gebiet der Forschung eröffnet sich bei der Tuberkulose. Hier erkennen wir in Tab. 2 und 3 (Preußen und Bayern) in der Mortalitätskurve die Kurve der natürlichen Widerstandskraft wieder, mehr noch in Bayern als in Preußen, wobei es zu wissen wichtig ist, daß Bayern eine ärztliche Totenschau hat, Preußen aber nicht, und deshalb die namentlich in der Kindheit schwierigere Diagnose in Bayern häufiger

richtig gestellt sein wird als in Preußen. Betrachten wir die englischen Verhältnisse in Tab. 17, so sehen wir die drei Tuberkuloseformen, die hier unterschieden werden, mit der Zahl der Lebensmonate steigen, dann aber nach dem ersten Lebensjahr wieder fallen. Mit dieser Kurve stimmt die folgende überein:

Tabelle 18.

Unter 3500 Kranken, die Heubner[13] untersuchte, fand er tuberkulös:

im Alter von	0—6 Monat.	6—12 Monat.	1—2 Jahren	2—3 Jahren	3—4 Jahren	4—7 Jahren	7—10 Jahren
in %	0,7	18,4	14,2	13,4	11,1	7,4	5,0

Zur Erklärung dieser Kurve und der englischen muß man sich erinnern, daß der Tuberkelbacillus ein langsames Wachstum hat, und daß, mag er nun in der Hauptsache vor oder mehr nach der Geburt aufgenommen werden, es eine gewisse Zeit dauert, bis sich Krankheit (Tab. 18) oder Tod (Tab. 17) einstellt. Vor Schluß des ersten Lebensjahres überwiegt in beiden Kurven der Einfluß der Infektion, nach ihm der der natürlichen Widerstandskraft auf die Mortalitätskurve, jedoch wiederum nicht in allen Ländern und nicht bei beiden Geschlechtern. So fällt in England die Mortalitätskurve bis zum 5. Jahre, steigt bis zum 35., um von da zu fallen; in den Städten hält der Anstieg bei den Männern bis zum 45., auf dem Lande nur bis zum 25. an, bei den Frauen bis zum 35. bzw. 25. In einem Punkte stimmen die meisten Mortalitätskurven der Tuberkulose in den verschiedenen Ländern überein, darin nämlich, daß der Tiefpunkt bei beiden Geschlechtern schon in die Zeit vom 5—10. Lebensjahr fällt, dagegen bei den akuten Lungenkrankheiten und bei „allen Ursachen“ in die Zeit vom 10.—15. Jahr. Die Tabellen 19—23, aus denen dies zu ersehen ist (resp. für „alle Ursachen“ in Tab. 1), zeigen ferner ein Überwiegen der weiblichen Sterblichkeit in verschiedenen um die Pubertätszeit liegenden Altersklassen, auf die jedoch hier einzugehen unmöglich ist, da schon ein zu großes Material vorliegt.

Von welchen Einflüssen die Gestaltung der Mortalitätskurve abhängig sein kann und welche Einflüsse dabei berücksichtigt werden müssen, dafür mag nur darauf hingewiesen sein, daß

ein Teil der Lungentuberkulose unter dem Bilde akuter Lungenkrankheiten verläuft, ohne Sektionen also nur schwer zu erkennen sein wird. Ich habe in früheren Arbeiten[16] gezeigt, daß die akuten Lungenkrankheiten durch den Einfluß einer rauchigen Atmosphäre in steter Zunahme begriffen sind, und daß durch die gleiche Ursache der Verlauf der Tuberkulose beschleunigt wird. Auch diese Umstände müssen berücksichtigt werden.

Tabelle 19. Preußen 1876—1901.

Im Alter von	Tuberkulose		
	M.	W.	
0— 1 Jahr	26,03	22,13	— 3,90
1— 2 Jahren	19,39	19,09	— 0,30
2— 3 „	11,22	11,94	+ 0,72
3— 5 „	6,50	7,32	+ 0,82
5—10 „	4,20	5,64	+ 1,44
10—15 „	4,80	8,72	+ 3,92
15—20 „	16,56	18,48	+ 1,92
20—25 „	29,44	24,21	— 5,23
25—30 „	32,30	29,78	— 2,52
30—40 „	38,14	32,97	— 5,17
40—50 „	48,71	32,74	— 15,96
50—60 „	64,80	40,84	— 23,96
60—70 „	83,16	56,22	— 26,94
70—80 „	55,57	37,24	— 18,33
80 und mehr Jahren	22,73	16,67	— 6,06

Tabelle 20. Preußen 1876—1901.

Im Alter von	Akute Lungenkrankheiten		
	M.	W.	
0— 1 Jahr	153,71	126,08	— 26,63
1— 2 Jahren	91,48	88,48	— 3,00
2— 3 „	32,17	32,71	+ 0,54
3— 5 „	13,89	15,86	+ 1,97
5—10 „	5,13	5,63	+ 0,50
10—15 „	2,60	3,25	+ 0,65
15—20 „	4,13	3,39	— 0,74
20—25 „	7,06	4,42	— 3,64
25—30 „	7,57	5,91	— 1,66
30—40 „	13,19	8,64	— 4,55
40—50 „	25,29	10,37	— 14,92
50—60 „	48,30	30,67	— 17,63
60—70 „	97,11	72,41	— 14,70
70—80 „	106,13	93,66	— 12,47
80 und mehr Jahren	104,36	89,83	— 13,53

Tabelle 21. Kopenhagen 1876—83.

Im Alter von	Phthisis pulmonum		
	M.	W.	
0— 5 Jahren	19,4	17,3	— 2,1
5—10 „	6,9	7,9	+ 1,0
10—15 „	6,5	12,1	+ 5,6
15—20 „	20,7	21,5	+ 1,2
20—25 „	30,6	26,0	— 4,6
25—35 „	38,5	33,0	— 5,5
35—45 „	48,1	31,3	— 16,8
45—55 „	64,2	29,3	— 34,9
55—65 „	71,0	32,0	— 39,0
65—75 „	88,3	38,4	— 49,9
75 und mehr Jahren	63,7	27,6	— 36,1

Tabelle 22. Württemberg 1899.

Im Alter von	Lungentuberkulose		
	M.	W.	
0— 1 Jahr	36,6	27,3	— 9,3
1— 4 Jahren	8,9	7,2	— 1,7
5— 9 „	2,6	3,7	+ 1,1
10—14 „	2,3	7,1	+ 4,8
15—19 „	13,2	18,1	+ 4,9
20—24 „	25,0	24,2	— 0,8
25—29 „	29,1	25,5	— 3,6
30—34 „	25,3	22,0	— 3,3
35—39 „	26,7	20,2	— 6,5
40—44 „	31,4	20,2	— 11,2
45—49 „	43,4	19,6	— 23,8
50—54 „	43,5	18,4	— 25,9
55—59 „	45,8	21,5	— 24,3
60—64 „	46,3	30,8	— 15,5
65—69 „	46,4	35,8	— 10,6
70 und mehr Jahren	32,9	23,0	— 9,9

Tab. 23. Phthisissterblichkeit in England und Wales 1899-1903. (Auf 1 Million Lebende.) 66. A. R. of R. G. p. LXXV.

Jahre	Männer		Frauen		Alle zusammen
	Städte	Land	Städte	Land	
0— 4	429	274	363	239	343
5— 9	162	128	224	152	174
10—14	190	172	393	500	297
15—19	810	850	979	1240	919
20—24	1583	2016	1223	1703	1479
25—34	2181	2262	1625	1756	1882
35—44	3321	2038	2065	1526	2359
45—54	3841	1988	1669	1229	2297
55—64	3093	1759	1258	1055	1806
65 u. mehr	1692	1005	762	652	972

So sehen wir, wie aus der Statistik, die — um es noch einmal zu betonen — gesammelte und gesichtete Massenerfahrung ist, sich neue Gebiete für die Biologie und Pathologie und selbstredend auch für die Hygiene eröffnen. Welchen Zweig man aber in Angriff nimmt, immer muß man das Altersgesetz der natürlichen Widerstandskraft berücksichtigen. —

Die Kenntnis dieses Gesetzes wird ferner eine Reihe von Irrtümern ersparen helfen, zu denen diejenigen Statistiken verleiten, die sich auf allgemeine, nicht nach Altersklassen unterschiedene Sterbeziffern, beschränken. Das folgende Beispiel[14] von allgemeiner Bedeutung wird das Gesagte am besten veranschaulichen:

Tabelle 24.

1	2	3	4	5
Alter	Sterblichkeitsziffer ‰		Zusammensetzung der Bevölkerung	
	Großstädte	nicht großstädtische Bevölkerung	Großstädte	nicht großstädtische Bevölkerung
0— 1 Jahr	223,3	211,0	25,61	29,94
1—15 Jahre	10,6	9,6	265,53	327,11
15—60 „	9,1	8,8	651,99	560,72
60 und mehr	69,7	72,6	56,87	82,23
Summe	19,84	21,80	1000	1000

Wir sehen hier an einer aus der Statistik des Kaiserlichen Gesundheitsamtes entnommenen Tabelle, wie in jeder der daselbst unterschiedenen Jahresklassen in Sp. 2 eine größere Sterblichkeit in den Großstädten zu finden ist, als in der nicht großstädtischen Bevölkerung. Trotzdem ist die Summe, d. h. die Sterblichkeit auf 1000 Einwohner ohne Unterscheidung nach Altersklassen in den 33 Großstädten eine geringere als in der übrigen Bevölkerung. Den Grund ergibt die Zusammensetzung der Bevölkerung in Sp. 4 u. 5; hier sehen wir, daß in den Großstädten diejenige Altersklasse am meisten vertreten ist, welche die kleinste Sterblichkeit hat, nämlich die Erwachsenen (15—60jährige), während die drei anderen Altersklassen mit den größeren Sterblichkeitsziffern am meisten in der nicht großstädtischen Bevölkerung zu finden sind. Bei der vom

Gesundheitsamt aus praktischen Gründen gewählten Einteilung der Bevölkerung in nur vier Jahresklassen kann natürlich das Gesetz der natürlichen Widerstandskraft nicht voll zum Ausdruck kommen, weil ja in der Gruppe 1—15 Jahre ein bedeutender Abstieg und der Beginn eines Aufstieges sowie der dazwischen liegende Tiefpunkt der Sterblichkeitskurve enthalten ist. Ebenso sind in der Gruppe 15—60 Jahre eine Reihe von Altersklassen mit sehr verschieden großer Sterblichkeit enthalten. Deshalb fügen wir noch eine Tabelle hier bei, die eine weitere Teilung der Erwachsenen zeigt:

Tabelle 25.

Alter	Altersgliederung in den 33 Großstädten	im übrigen Reich	im Reich im ganzen
unter 16 Jahren	30,5	38,0	36,8
16—30 Jahre	30,1	23,4	24,5
30—50 „	26,4	22,6	23,2
50—70 „	11,1	13,1	12,8
70 und mehr Jahre	1,9	2,9	2,7
Summe	100	100	100

Diese Tabelle stammt aus einer Arbeit von Zahn[15] über die Volkszählung 1900; sie zeigt aufs deutlichste das Überwiegen der arbeitskräftigen Bevölkerung (16—50 Jahre) mit ihrer geringeren Sterblichkeit, einer Bevölkerungsgruppe, die nur zu einem kleineren Teil aus den Großstädten selbst, zum weitaus größeren Teil vom Lande stammt. So konnte in Königsberg i. Pr. nachgewiesen werden, daß die Rentenbewerber bei der Invaliditätsversicherung nur zu 20% aus Königsberg selbst, zu 80% aus der näheren und ferneren ländlichen Umgebung stammten. Dieser Umstand bewirkt in doppelter Beziehung eine geringere Sterblichkeitsziffer der Großstädte gegenüber dem Reich, wie namentlich den Landgemeinden: erstens durch die günstigere Besetzung der einzelnen Altersklassen, zweitens durch das Zuströmen gesunder Elemente, welch letztere dem Lande verloren gehen.

Daß aber diese vom Lande kommende Bevölkerung eine günstigere Sterblichkeit an Tuberkulose und akuten Lungen-

krankheiten hat, konnte ich an der Statistik des Bochumer Knappschaftsvereins nachweisen.[16]

So sehen wir, welch eine Menge von Einflüssen bei der Gestaltung einer Statistik einwirken und deshalb berücksichtigt werden müssen. Bedenkt man aber die Wichtigkeit der medizinischen Statistik für einen großen Teil unserer nationalen Ökonomie, dann wird man die Mühe, alle Einflüsse herauszusuchen und zu berücksichtigen, nicht für überflüssig erklären können.

Literatur.

1. Gottstein, Zur Geschichte der Lungenschwindsucht. Hygien. Rundschau 1902, Nr. 6.
2. v. Vogl, Die wehrpflichtige Jugend Bayerns. München, Lehmann, 1905.
3. Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik in Eulenburgs Realencyklopädie (Oldendorff-Ascher).
4. Bartel, Julius, Zur Tuberkulosefrage. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Nr. 16.
5. Heymanns, Quelques considérations sur la tuberculose expérimentale Archives intern. de pharmacodynamie et thérapie 1904, Vol. XIII.
6. Shufflebothan, The Lancet, 26. Oktober 1901.
7. Bartels, Bemerkungen über eine im Frühjahr 1860 in der Poliklinik in Kiel beobachteten Masernepidemie, mit besonderer Berücksichtigung der dabei vorgekommenen Affektionen. Dieses Archiv 1861, Bd. 21.
8. Bleicher, Beiträge zur Statistik der Stadt Frankfurt a. M. 4. Heft: Frankfurter Krankheitstafeln. Frankfurt a. M. 1900, Sauerländer.
9. Aufrecht, Die croupöse Pneumonie. In Nothnagels Hdb. 1899, Bd. XIV.
10. Majer, Statistik der Todesursachen in Bayern 1877, in Zeitschrift des Königl. bayrischen statistischen Amtes 1879.
11. Kien, Masern in Straßburg. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1906, 3. Folge, XIII, 2.
12. Sachs, H., Über Differenzen der Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 34, Nr. 7, S. 686.
13. Heubner, Klinisch nachweisbare Tuberkulose. Bericht über die erste Versammlung der Tuberkulose-Ärzte, Berlin 1904, S. 46.
14. Rahts, Ergebnisse der Todesursachenstatistik für 1899. — Die Großstädte. Medizinalstatistische Mitteilungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes 1903, Bd. VII, S. 118.
15. Zahn, Die Volkszählung 1900 und die Großstadtfrage. Conrads Jahrbücher für Nationalökon. u. Statistik 1903, III. Folge, 26. Bd.
16. Ascher, Der Einfluß des Rauches auf die Atmungsorgane. Stuttgart 1905. Enke.

X.

Über den Ursprung der Lungenanthrakose.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. H. Beitzke,

Privatdozent und Prosektor am Institut.

Die Entstehung der Lungenanthrakose ist 1885 von Arnold in seinem klassischen Werke so eingehend und erschöpfend behandelt worden, daß man die Akten über diesen lange Zeit strittigen Gegenstand wohl als geschlossen ansehen konnte und bis vor kurzem tatsächlich angesehen hat. Da traten vor Jahresfrist zwei französische Forscher und Schüler Calmettes, Vansteenberghe und Grysez, mit der Behauptung hervor, daß die Lungenanthrakose nicht durch Einatmung sondern auf intestinalem Wege entstehe. Der Kohlenstaub solle verschluckt, vom Darme aus in den Lymphstrom aufgenommen werden, mit diesem nach Passierung der Mesenterialdrüsen ins Blut gelangen und sodann in den Lungen abgelagert werden. Diese Behauptung ist keineswegs neu. Sie ist bereits im Jahre 1862 von Villaret aufgestellt, aber schon von Arnold mit dem Bemerken zurückgewiesen worden, daß er bei seinen zahlreichen Staubinhalationsversuchen zwar stets Kohle im Darmlumen, nie aber in Darmwand, Chylusgefäßen und Mesenterialdrüsen habe nachweisen können, und daß der Befund einzelner staubführender Zellen in der Darmwand und den Mesenterialdrüsen zur Aufstellung der Theorie vom intestinalen Ursprung der Lungenanthrakose nicht berechtige. Vansteenberghe und Grysez tun dieser älteren Arbeiten keinerlei Erwähnung. Sie finden keine Schwierigkeit in der Annahme, daß die Kohle die Mesenterialdrüsen spurlos, und ohne wenigstens teilweise in ihnen festgehalten zu werden, passieren solle, eine Behauptung, die tausendfältigen Erfahrungen zuwiderläuft. Noch mit einer anderen experimentell erhärteten Tatsache steht die Behauptung von Vansteenberghe und Grysez in krassem Widerspruch. Wie wir aus den Untersuchungen von Ponfick, Hoffmann und Langerhans u. a. wissen, passieren in die

Blutbahn gelangte körnige Farbstoffe die Lungen und lagern sich vorzugsweise in Milz, Leber, Knochenmark und Lymphdrüsen ab; nach Vansteenberghe und Grysez sollen sie sich hingegen gerade in den Lungen anhäufen. Diesen von vornherein zu erhebenden Einwürfen stehen aber folgende anscheinend schlagende Experimente der Autoren gegenüber: Nicht nur bei Sondenfütterung mit chinesischer Tusche trat Anthrakose der Lungen (erwachsener Versuchstiere) ein, sondern auch dann, wenn die Farbstoffaufschwemmung in die Peritonäalhöhle gespritzt wurde, wo also sicher die Kohle auf dem Lymph- und Blutwege in die Lungen gelangen mußte. Ließen die Autoren die Tiere Ruß einatmen, so trat dann keine Anthrakose ein, wenn der Oesophagus vorher verschlossen worden war. Wurde vor Beginn des Inhalationsversuches von einer Tracheotomiewunde aus ein Hauptbronchus verstopft, so erwies sich später auch die zugehörige Lunge als anthrakotisch, und zwar fanden sich hier die Kohlepartikelchen nur im Parenchym, während Bronchien und Alveolen vollkommen leer waren.

Leider beschränken sich die Autoren auf eine ziemlich summarische Mitteilung ihrer Versuchsergebnisse, ohne ein Protokoll anzuführen, so daß man nicht imstande ist, die Versuche zu kontrollieren und irgendwo eine Erklärung für diese merkwürdigen, allen unseren bisherigen Erfahrungen widersprechenden Resultate zu finden. Es schien mir daher geboten, die Experimente von Vansteenberghe und Grysez nachzuprüfen, und zwar um so mehr, als ihre Versuchsergebnisse im Falle der Bestätigung von weitgehendster Bedeutung für die Pathologie vieler Infektionskrankheiten sein würden, und tatsächlich auch zahlreiche Forscher bereits diese Ergebnisse zur Stütze ihrer Anschauung von der intestinalen Entstehung namentlich der Lungentuberkulose herangezogen haben. Meine diesbezüglichen Versuche erfuhren leider mehrfache Unterbrechung, so daß noch vor Abschluß derselben die den gleichen Gegenstand betreffenden Mitteilungen von Aschoff, W. H. Schultze und Mironesco, während der Niederschrift die von M. Cohn erschienen. Die Resultate meiner Versuche stehen mit denen der genannten Autoren durchaus in Einklang und bringen insofern eine notwendige Ergänzung zu denselben, als sie auch

eine Nachprüfung der wichtigen Inhalationsversuche enthalten, die von den anderen Autoren nicht nachgemacht worden sind. Ich werde auf die Resultate der vorbenannten Forscher bei Besprechung meiner eigenen Versuche zurückkommen.

Es schien mir zunächst erforderlich, die Angabe von Vansteenberghe und Grysez zu prüfen, daß mit dem Lymphstrom in die Circulation gelangte Farbstoffkörnchen in der Lunge abgelagert würden. Ich habe daher elf Tieren (acht Meerschweinchen, zwei Kaninchen, einem Hund) in physiologischer Kochsalzlösung angeriebene chinesische Tusche in die Bauchhöhle injiciert, die Tiere nach verschieden langer Zeit getötet und die Organe makroskopisch und mikroskopisch teils an Gefrierschnitten, teils nach Paraffineinbettung untersucht.

1. Meerschweinchen, etwa 8 Wochen alt, erhält 2 ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung nach 24 Stunden. Viel freie Tusche in der Bauchhöhle. Lymphbahnen des Netzes stark mit Tusche gefüllt, zwei Drüsen an der Radix mesenterii schwarz, ebenso zwei Paar vordere Mediastinaldrüsen, am oberen und unteren Ende des Sternum gelegen. In Lungen und Bronchialdrüsen keine Spur von Tusche.

2. Erwachsenes Meerschweinchen, erhält 3 ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung nach 24 Stunden. Befund in Bauchhöhle und Mediastinum wie bei 1. Lungen ganz fein schwarz bestäubt. In den Lungen mikroskopisch mäßig zahlreiche schwarz pigmentierte Zellen, meist im Lumen der Alveolen. Solche Zellen finden sich wenige in den Bronchialdrüsen, mäßig reichlich in der Milz.

3. Anordnung und Resultat genau wie bei 1, nur daß die Tötung des Tieres nach 2×24 Stunden vorgenommen wurde.

4. Erwachsenes Meerschweinchen, erhält 4 ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung nach 5 Tagen. Keine freie Tusche mehr in der Bauchhöhle, Befund daselbst und im Mediastinum sonst wie bei 1. Lungen unregelmäßig schwarz getüpfelt, Bronchialdrüsen grau. Mikroskopisch in den Lungen zahlreiche schwarze Zellen in den Alveolen und in dem peribronchialen lymphatischen Gewebe. Reichlich schwarze Zellen in den Bronchialdrüsen, etwas weniger in der Milz.

5. Erwachsenes Meerschweinchen, erhält 2 ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung nach 11 Tagen. Befund in Bauchhöhle und Mediastinum wie bei 1., außerdem sind noch einige Mesenterialdrüsen geschwärzt (Verletzung des Mesenteriums beim Einstich). Lungen und Bronchialdrüsen ohne eine Spur von Tusche. In der Milz finden sich mikroskopisch zahlreiche tuschegefüllte Zellen.

6. Erwachsenes Meerschweinchen, erhält 2 ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung nach 20 Tagen. Keine freie Tusche in der

Bauchhöhle, Befund in Bauchhöhle und Mediastinum sonst wie bei 1. In Lungen und Bronchialdrüsen keine Tusche, dagegen reichlich in der Milz, in Zellen eingeschlossen.

7. Erwachsenes Meerschweinchen, erhält innerhalb einer Woche dreimal je 2 ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung 12 Tage nach der letzten Injektion. Keine freie Tusche in der Bauchhöhle. Lymphbahnen des Netzes, des Zwerchfells, sowie in schwächerem Maße einige an der Radix mesenterii mit Tusche erfüllt. Drüsen an der Radix mesenterii und hinter dem Sternum gelegene Drüsen tiefschwarz. Leber, Milz und Knochenmark auffallend dunkelbraunrot. Lungen rot, Bronchialdrüsen hellbräunlich, ebenso alle übrigen Drüsen; nur die Inguinaldrüsen und einige Mesenterialdrüsen mit leicht grauem Anflug. Mikroskopisch finden sich im Knochenmark ziemlich zahlreiche Tuschekörnchen führende Zellen, und zwar hauptsächlich eosinophile Leukocyten. In der Milz sehr zahlreiche Tuschezellen, sowohl in den Knötchen wie in der Pulpa, viele auch im Lumen der Gefäße. In der Leber sind die Kupfferschen Sternzellen lebhaft schwarz pigmentiert, auch im Lumen der Gefäße gewahrt man häufig Tuschezellen. In der Niere fanden sich nur vereinzelte schwarze Körnchen im Lumen der gewundenen Kanälchen. Lunge von Tusche gänzlich frei. In Bronchial-, Mesenterial-, Cervikal-, Inguinal- und Axillardrüsen vereinzelte Zellen mit wenig schwarzen Körnchen, am meisten noch in Bronchial- und Mesenterialdrüsen. In den durch den Tuschestrom stark geschwärzten Drüsen an der Radix mesenterii und hinter dem Sternum ist kaum eine einzige Zelle, deren Leib nicht prall mit Tuschekörnchen erfüllt wäre.

8. Erwachsenes Meerschweinchen, erhält 2 ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung nach 3 Tagen. Befund in Bauchhöhle und Mediastinum wie bei 1. In den Lungen finden sich mikroskopisch nach längerem Suchen mit der Immersion vereinzelte Zellen mit Tuschekörnchen im Lumen der Kapillaren, keine in den Alveolen oder im peribronchialen lymphatischen Gewebe. Die Milz enthält mäßig reichlich Tuschezellen; Bronchialdrüsen und Leber tuschefrei.

9. Erwachsenes Kaninchen, erhält innerhalb einer Woche dreimal je 4 ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung 12 Tage nach der letzten Injektion. Makroskopischer Befund wie beim Meerschweinchen 7, außerdem leichte Graufärbung einiger Mesenterialdrüsen sowie der linken Axillardrüse (beim Einstechen ist Tusche sowohl ins Mesenterium wie zwischen die Bauchdecken geraten). Mikroskopisch finden sich im Knochenmark wenige mit Tuschekörnchen erfüllte Zellen, meist eosinophile Leukocyten. Die Milz enthält reichlich Tuschezellen; in der Leber findet sich starke schwarze Pigmentierung der Kupfferschen Sternzellen sowie viele Zellen des periportalen Bindegewebes. Lunge und Niere enthalten keine Tusche. In den oben erwähnten Mesenterialdrüsen und der linken Axillardrüse finden sich vereinzelte Tuschezellen, keine in Bronchial- und Cervikaldrüsen.

10. Erwachsenes Kaninchen, erhält 4 ccm Tuscheaufschwemmungen intraperitonäal. Tötung 18 Tage später. Keine freie Tusche in der Bauchhöhle, Befund in Bauchhöhle und Mediastinum sonst wie bei Meerschweinchen 1. Lungen makroskopisch rosa, Milz und Leber braunrot. Mikroskopisch in der Milz reichlich Tuschezellen; in der Leber Tuschekörnchen in den Kupfferschen Zellen, vereinzelt auch im periportalen Bindegewebe. In Lungen, Bronchial-, Mesenterial- und Inguinaldrüsen keine Tusche.

11. Kleiner Wolfspitz, erhält in 2 Portionen im Abstand von 4 Tagen $11\frac{1}{2}$ ccm Tuscheaufschwemmung intraperitonäal. Tötung 16 Tage nach der letzten Injektion. Keine freie Tusche in der Bauchhöhle. Lymphbahnen des Netzes mit Tusche erfüllt. Drüsen an der Radix mesenterii grau, Drüsen hinter dem Sternum schwarz. Alle übrigen Organe makroskopisch ohne Veränderungen. Mikroskopisch findet sich in Lungen und Nieren keine Tusche. In der Milz verhältnismäßig wenig Tuschezellen mit wenig Pigment, in der Leber geringe schwarze Pigmentierung der Kupfferschen Sternzellen. Die Bronchialdrüsen enthalten eine mäßige Anzahl schwarz pigmentierter Zellen. Mesenterial-, Cervikal-, Axillar- und Inguinaldrüsen tuschefrei.

Aus den Versuchen ergibt sich übereinstimmend, daß die in die Bauchhöhle eingespritzte chinesische Tusche teils von den Lymphbahnen des Netzes, teils von denen des Zwerchfells aufgenommen wird und von hier aus zunächst in die Drüsen an der Radix mesenterii bzw. in die über dem Zwerchfell hinter dem Sternum gelegenen Drüsen gelangt. Nachdem die Zellen dieser Drüsen von den massenhaft angeschwemmten Tuschekörnchen derart überfüllt sind, daß sie keine weiteren Partikelchen mehr aufzunehmen vermögen, geht der Tuschestrom ungehindert durch diese Drüsen hindurch in den Ductus thoracicus bzw. die Vasa mammaria interna und von hier aus ins Blut. Nunmehr wird die Tusche im Einklang mit längst bekannten Tatsachen und im Gegensatz zu den Angaben von Vansteenberghe und Grysez nicht in den Lungen, sondern der Hauptsache nach in Milz, Leber und Knochenmark abgelagert; ich verweise besonders auf Versuch 7: In den Lungen keine Spur von Tusche, obwohl der ganze Organismus derart damit überschwemmt war, daß sich außer in Milz, Leber und Knochenmark auch in allen untersuchten Lymphdrüsen tuscheführende Zellen vorfanden. Ganz entsprechende Resultate haben Aschoff, W. H. Schultze und M. Cohn erhalten. Nur bei zweien meiner Versuchstiere, Meerschweinchen 2 und 4, zeigten sich schwarze Farbstoffkörnchen in Lungen und Bronchialdrüsen,

bei dem Hund in den Bronchialdrüsen allein, ohne daß hier, wie bei Meerschweinchen 7, der Befund auf eine schwere allgemeine Anthrakose zurückzuführen wäre. Diese Tatsache ist aber sehr leicht zu erklären. Wie Aschoff, W. H. Schultze und M. Cohn bereits hervorheben, findet man bei zahlreichen Meerschweinchen, bei älteren fast immer, eine mehr oder weniger deutliche spontane Anthrakose; ich habe bei unseren Berliner Meerschweinchen in etwa 10% eine makroskopisch sichtbare Lungenanthrakose feststellen können, ebenso bei fast allen Hunden eine mäßige Anthrakose der Bronchialdrüsen. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß die drei bezeichneten Tiere bereits vor Beginn des Versuchs eine natürliche Anthrakose besaßen, und es ist somit diesen wenigen positiven Kohlebefunden in den Lungen der Versuchstiere gegenüber den zahlreichen negativen keinerlei Bedeutung beizumessen. Die Befunde der französischen Autoren von Lungenanthrakose nach intraperitonäaler Tuscheinjektion fänden auf diese Weise eine sehr einfache Aufklärung; bezeichnenderweise gelang Vansteenberghe und Grysez die Erzeugung der Anthrakose auf diesem Wege ja auch nur bei erwachsenen, nicht bei jungen Versuchstieren.

Schon allein durch den Ausfall der beschriebenen Versuchsreihe wird der Behauptung der beiden französischen Autoren, daß nach Aufnahme von Ruß durch die Lymphgefäße in die Blutbahn Lungenanthrakose entstehen könne, der Boden entzogen, und damit auch dem ganzen behaupteten intestinalen Ursprung der Lungenanthrakose. Es bleiben also nur noch die übrigen für die Ansicht von Vansteenberhge und Grysez sprechenden Versuche nachzuprüfen und die augenscheinlich dabei begangenen Fehler aufzudecken. Zu diesem Zwecke habe ich zunächst zwei Meerschweinchen, zwei Kaninchen und einen Hund mit fein pulverisierter Holzkohle gefüttert. Die Nager erhielten die Kohle unter den Hafer gemischt, außerdem bekamen sie einmal täglich mit befeuchteter Kohle beschmierte Kohlblätter zu fressen. Bei dem Hund wurde die Kohle mit dem aus gekochtem Fleisch und Kartoffeln bestehenden Futter vermengt, so daß es ein dunkelgraues Aussehen hatte. Das Ergebnis war folgendes:

12. Erwachsenes Meerschweinchen, Versuchsdauer 27 Tage. Sektion: Mageninhalt dunkelgrün, enthält mikroskopisch reichlich Kohlesplitterchen. Lungen zart rosa. Bronchial- und Mesenterialdrüsen fast weiß. Milz nicht vergrößert, braunrot. Mikroskopisch in den Lungen vereinzelte Alveolarepithelien mit spärlichen Kohlestäubchen, nur mit Immersion deutlich zu sehen; in den Bronchialdrüsen wenige Kohlezellen. In Milz, Leber, Mesenterialdrüsen keine Kohle.

13. Erwachsenes Meerschweinchen, Versuchsdauer 32 Tage. Sektion: Makroskopisch und mikroskopisch nirgends Kohle zu finden (Lungen, Milz, Leber, Bronchial- und Mesenterialdrüsen, Peyersche Haufen).

14. Erwachsenes Kaninchen, Versuchsdauer 17 Tage. Befund wie bei Meerschweinchen 13.

15. Erwachsenes Kaninchen, Versuchsdauer 25 Tage. Befund wie bei Meerschweinchen 13.

16. Kleiner rehbrauner Hund, Versuchsdauer 32 Tage. Sektion: Nur Bronchialdrüsen leicht grau, alle übrigen Organe makroskopisch ohne Besonderheiten. In den Bronchialdrüsen finden sich Kohlezellen in mäßiger Anzahl. In Lungen, Milz, Leber und Mesenterialdrüsen keine Kohle; in einer der letzteren ziemlich zahlreiche blutkörperhaltige Zellen.

Es war also trotz reichlicher Kohlefütterung bei keinem der fünf Versuchstiere Kohle in den lymphatischen Apparaten des Darmes, geschweige denn in der Milz zu finden, wohin sie bei lymphogenem Weitertransport notwendig hätte gelangen müssen. Nur bei einem Meerschweinchen (12) und dem Hund (16) war eine ganz geringfügige, bei dem Meerschweinchen nur mikroskopisch wahrnehmbare Anthrakose der Lungen bzw. Bronchialdrüsen eingetreten, die im übrigen sehr wohl durch Aspiration von Kohleteilchen aus der Rachenhöhle zustande gekommen sein konnte. Es stimmt dies Ergebnis gar nicht mit den Angaben von Vansteenberghe und Grysez, nach denen schon auf einmalige Fütterung eine makroskopisch wahrnehmbare, fleckweise Anthrakose der Lunge eintritt, und das noch bei Fütterung mit der Schlundsonde, durch die eine Aspiration in die Trachea vermieden werden soll. Aber gerade hierin liegt ein verhängnisvoller Irrtum. Wie bereits W. H. Schultze und Mironesco angeben, kommt es beim Arbeiten mit der Schlundsonde an Versuchstieren besonders leicht zu einer Aspiration und damit bei Verwendung von schwarzer Tusche sofort zur Anthrakose der Lungen. Hingegen erhielt Mironesco bei Verfütterung von Tusche mit der Schlundsonde nie eine Spur von Anthrakose, solange er durch größtmöglichste

Sorgfalt die Aspiration vermied. Zwei Sondenfütterungsversuche, die ich an Kaninchen anstellte, bestätigen diese Erfahrung vollkommen.

17. Großes erwachsenes Kaninchen, erhält innerhalb einer Woche nach und nach 60 ccm Tuscheaufschwemmung mit der Schlundsonde. Tötung 24 Stunden nach der letzten Fütterung. Beide Lungen, vor allem die Unterlappen, die Spitzen fast gar nicht, grau bis schwarz gefleckt. Bronchialdrüsen dunkelgrau. Alle übrigen Organe makroskopisch ohne Besonderheiten. Mikroskopisch in den Unterlappen Tusche in den kleinen Bronchien, massenhaft Tuschezellen in den Alveolen, vereinzelt auch im peribronchialen lymphatischen Gewebe. In Milz, Mesenterialdrüsen und Peyerschen Haufen keine Tusche.

18. Erwachsenes Kaninchen, erhält innerhalb 14 Tagen 126 ccm Tuscheaufschwemmung mit der Schlundsonde. Tötung 24 Stunden nach der letzten Fütterung. Weder makroskopisch noch mikroskopisch in Lungen, Bronchialdrüsen, Leber, Milz, Mesenterialdrüsen, Peyerschen Haufen eine Spur von Kohle.

Bei dem ersten Kaninchen, einem auffallend großen, kräftigen und sehr unruhigen Tier, das sich gegen jede Sondenfütterung mit aller Macht wehrte, war es also tatsächlich zu einer Anthrakose der Lungen gekommen. Es genügte aber ein Blick auf die unregelmäßige Verteilung der Tusche mit starker Bevorzugung der Unterlappen, um eine Aspiration zu diagnostizieren. Der mikroskopische Befund mit reichlich Tusche in den Bronchien der geschwärzten Lungenteile bestätigte diese Diagnose vollkommen. Das zweite, viel schwächlichere Kaninchen ließ sich die Sondenfütterung ohne heftigen Widerstand gefallen; auch überzeugte ich mich, durch den Ausgang des ersten Versuches belehrt, vor dem Eingießen der Tuscheaufschwemmung durch Betasten des Halses stets davon, daß die Sonde im Oesophagus neben der Trachea zu fühlen war. Infolgedessen war bei diesem Tier keine Spur von Anthrakose zu finden, obwohl es mehr als doppelt so viel Tusche erhalten hatte als das vorhergehende.

Zum Überfluß habe ich dann noch, um ganz sicher jede Aspiration auszuschließen, bei drei Kaninchen eine Magenfistel nach Witzel angelegt und nach eingetretener Heilung, wozu 4—5 Tage erforderlich waren, den Tieren durch diese Fistel Tuscheaufschwemmungen beigebracht.

19. Erwachsenes Kaninchen, erhält durch die Fistel in 3 Tagen 13 ccm Tuscheaufschwemmung. Muß zwei Tage nach der letzten Fütterung getötet werden, da das Tier den Verband und das Gummirohr abgenagt hat und das letztere in den Magen gerutscht ist. Makroskopisch nirgends eine Spur von Tusche. Mikroskopisch sind Lunge, Leber Milz und Mesenterialdrüsen tuschefrei.

20. Erwachsenes Kaninchen, erhält durch die Fistel in 9 Tagen 44 ccm Tuscheaufschwemmung. Ausgang genau wie bei 19.

21. Erwachsenes Kaninchen, erhält durch die Fistel in 14 Tagen 78 ccm Tuscheaufschwemmung. Am Tage nach der letzten Fütterung verendet an einer Phlegmone der Bauchdecken, die durch aus der Fistel ausgetretenen Magensaft entstanden war. Makroskopisch und mikroskopisch (Lungen, Leber, Milz, Bronchial- und Mesenterialdrüsen, Peyersche Haufen) ist keine Spur von Tusche zu finden.

Es tritt also bei dieser Versuchsanordnung, wie das auch schon an einem ähnlichen Experimente von W. H. Schultze zu ersehen ist, nicht die geringste Lungenanthrakose auf. Nach alledem dürfte zur Genüge bewiesen sein, daß Vansteenberghe und Grysez bei ihren Versuchen durch Aspiration der mit der Sonde verfütterten Tusche getäucht worden sind. Eine gleiche Kritik erheischen die Versuche Calmettes und seiner Schüler, durch Verfütterung von Tuberkelbazillen oder Pneumokokken mittels Schlundsonde den intestinalen Ursprung der Lungentuberkulose und der Pneumonie zu beweisen. In den mit Pneumokokken angestellten Versuchen wird sogar noch ausdrücklich hervorgehoben, daß beim Hinzufügen von etwas Tusche zu den verfütterten Pneumokokkenkulturen sich regelmäßig eine Anthrakose der Lungen einstellte!

Es blieben nun noch die Inhalationsversuche von Vansteenberghe und Grysez nachzuprüfen. Ich habe folgende drei Experimente gemacht:

22. Einem erwachsenen Kaninchen wird in Chloroformäther-Narkose der Oesophagus am Halse freigelegt und durchschnitten, das untere Ende mittels Ligatur verschlossen und versenkt, das obere in die Halswunde eingenäht. Nachdem sich das Tier von der Operation erholt hat, wird es zusammen mit einem nichtoperierten Kontrolltier in eine Kiste gesetzt, in der eine rußende Lampe brennt. Zur Erzielung eines möglichst feinen Rußes hatte ich zur Speisung der Lampe nicht reines Terpentinöl, sondern eine Mischung von 3 Teilen Xylol und 1 Teil Terpentinöl gewählt. Nach 27stündigem Aufenthalt im Rußkasten ist das operierte Tier verendet; das Kontrolltier wird getötet und beide sofort seciert.

a. Operiertes Tier: Außen ganz mit Ruß bedeckt. Nase inwendig stark geschwärzt, namentlich die Muscheln. Auch im Maule findet sich Ruß, aber verhältnismäßig wenig. An der Operationsstelle ist die Trachea nicht verletzt; sie enthält reichlich tiefschwarzen Schleim. Der Magen enthält gelbgrünliche, breiige Massen, mikroskopisch keine Kohle. Lungen ganz grau; an den Rändern sind die Alveolen stellenweise bis zu Stecknadelkopfgröße ausgedehnt. Fast der ganze rechte Mittellappen sowie einige kleine Stellen im Oberlappen dunkelgraurot, luftleer. Bronchialdrüsen und alle übrigen Drüsen weißlich. Mikroskopisch findet sich in allen Bronchien reichlich Kohle, meist der Wand anliegend, das Epithel ganz oder teilweise als Kruste bedeckend. In den Alveolen Ruß in wechselnder Menge, teils frei, teils in Zellen eingeschlossen. Übrige Organe frei von Ruß.

b. Kontrolltier: Außen ganz mit Ruß bedeckt. Nase inwendig ziemlich stark geschwärzt, weniger das Maul. Im Magen dunkelgrüner bis schwärzlicher Inhalt, mikroskopisch reichlich Kohle. Die Trachea enthält wenig grauen bis schwärzlichen Schleim. Lungen ganz grau, etwas stärker als bei dem operierten Tier. Im rechten Unterlappen eine erbsengroße, dunkelgraurote derbe Stelle. Bronchialdrüsen und alle übrigen Drüsen weißlich. Mikroskopisch zeigt sich in den Lungen derselbe Befund wie bei Tier a; nur findet sich hier die Kohle reichlicher in den Alveolen, außerdem in mäßiger Menge im peribronchialen lymphatischen Gewebe. Milz, Leber, Lymphdrüsen kohlefrei.

Es war also bei dem Tier mit durchschnittenem Oesophagus ebensogut wie bei dem nicht operierten Tier in verhältnismäßig kurzer Zeit zu einer Lungenanthrakose gekommen. Reichliche Mengen Ruß von der Nase bis in die feinsten Verzweigungen der Bronchien bezeichneten mit hinreichender Deutlichkeit den Weg, den die Kohle genommen hatte. Daß die Anthrakose bei dem operierten Tier etwas schwächer war, liegt einfach daran, daß die Schleimhäute der Luftwege, durch vorausgegangene Chloroformäther-Narkose gereizt, ein außerordentlich reichliches Sekret absonderten, wodurch der Ruß größtenteils im Bronchialbaum zurückgehalten wurde, statt in die Alveolen zu gelangen. Man vergleiche die Protokolle: Reichlich tiefschwarzer Schleim in der Trachea des operierten, wenig grauer in der des nicht operierten Tieres; analog der mikroskopische Befund mit wenig Kohle in den Alveolen des ersten, viel in denen des zweiten Tieres. Ganz augenscheinlich liegt in dieser stärkeren Sekretion der Schleimhäute der operierten Tiere der Schlüssel zu dem Befund der französischen

Autoren, daß bei einer bestimmten Versuchsdauer die Kontrolltiere schon Anthrakose zeigten, die operierten Tiere noch nicht. Es ist schwer verständlich, wie die Autoren diesen Umstand für die von ihnen behauptete intestinale Entstehung der Lungenanthrakose verwerten können, da sie doch selber festgestellt haben, daß bei etwas länger fortgesetzter Inhalation auch die Tiere mit verschlossenem Oesophagus eine unleugbar aërogene Anthrakose bekommen.

23. Einem erwachsenen Kaninchen wird von einer tiefen Tracheatomiewunde aus ein Wattepfropfen in den linken Hauptbronchus eingeschoben und die Wunde wieder vernäht. Sobald das Tier sich erholt hat, kommt es in den im vorigen Versuche beschriebenen Rußkasten (11 Uhr vorm.). Nachmittags angestrengte, schnarchende Atmung. Am andern Morgen tot aufgefunden. Ganz mit Ruß bedeckt. Nase innen stark geschwärzt, weniger das Maul. In Oesophagus und Trachea reichlich schwarzer Schleim. Pfropf schwarz, sitzt an der Bifurkation der Trachea im linken Hauptbronchus, den er aber nicht völlig dicht verschließt. Rechte Lunge grau, stellenweise emphysematös gebläht, stellenweise dunkelgraurot und derb. Linke Lunge zart rosa, überall lufthaltig, makroskopisch ist keine Kohle in ihr erkennbar. Alle übrigen Organe ohne Besonderheiten. Mikroskopisch findet sich in der rechten Lunge reichlich Ruß in allen Bronchien, bis in die feinsten Verzweigungen hinein, in den Alveolen Rußzellen in mäßiger Menge. In der linken Lunge sind nur ganz geringe Mengen Ruß auf dem Epithel der größeren Bronchien zu sehen, die kleineren Bronchien und die Alveolen sind leer. Milz gleichfalls frei von Kohle, enthält Zellen mit graubräunlichem Pigment.

24. Erwachsenes Kaninchen, behandelt wie das vorige, nur daß der Wattepfropfen in den rechten Hauptbronchus eingeführt wird. Gleichfalls am anderen Morgen tot aufgefunden. Außen stark berußt, ebenso das Innere der Nase, weniger das Maul. In Oesophagus, Magen und Trachea reichlich Kohle. Propf stark geschwärzt, sitzt im rechten Hauptbronchus, den Zugang zum Mittel- und Unterlappen völlig, den zum Oberlappen nicht ganz dicht verschließend. Rechter Mittel- und Unterlappen dunkelrot, vollkommen atelektatisch, makroskopisch ohne eine Spur von Ruß, auch in den Bronchien. Rechter Oberlappen zart rosa gefärbt. Linke Lunge grau bis rotgrau, die Rötung fleckweise stärker. Milz auffallend klein. Alle übrigen Organe ohne Besonderheiten. Mikroskopisch ist der rechte Unterlappen blutreich, die Alveolen luftleer, nirgends eine Spur von Ruß. Im linken Unterlappen findet sich in allen Bronchien und in vielen Alveolargängen mehr oder weniger reichlicher, der Wandung anhaftender Ruß, wenig in den Aveolen. Die Milz enthält mikroskopisch keinen Ruß.

Wie man sieht, bin ich auch bei diesen letzten Versuchen zu einem ganz entgegengesetzten Ergebnis gekommen, wie

Vansteenberghe und Grysez. Bei dem ersten Kaninchen (23) war zwar der Verschluß des linken Hauptbronchus infolge der heftigen Atemanstrengungen des Tieres kein vollständiger geblieben; bei der Sektion fand sich die Lunge lufthaltig. Aber die Unterschiede zwischen rechts und links waren trotzdem augenfällig genug. Während links die Kohle nur mikroskopisch und in ganz geringer Menge in den größeren Bronchien nachzuweisen war, fand sie sich rechts so massenhaft, daß die Lunge makroskopisch bereits ein graues Aussehen hatte. Ganz einwandfrei ist aber der zweite Versuch (24). Hier waren der rechte Mittel- und Unterlappen während der ganzen Versuchsdauer fest verschlossen, beide Lappen bei der Sektion völlig kollabiert und ohne eine Spur von Kohle; im rechten Oberlappen fand sie sich in Spuren, in der linken Lunge makroskopisch und mikroskopisch in reichlicher Menge. Auch hier konnte bei dem dunkelgrauen bis schwarzen Inhalt der linksseitigen Bronchien bei Freisein der Bronchien des rechten Mittel- und Unterlappens kein Zweifel bestehen über den Weg, den die Kohle genommen hatte. Die dem scheinbar entgegenstehenden Versuchsresultate von Vansteenberghe und Grysez, welche in den zu den verschlossenen Bronchien gehörigen Lungenteilen zwar keine Kohle in den Bronchien und Alveolen, wohl aber im Parenchym vorfanden, sind offenbar so zu deuten, daß es sich auch hier um eine bereits vorhandene, natürliche Anthrakose handelte, da, wie oben nachgewiesen, eine Lungenanthrakose nicht bei hämatogener Zufuhr der Kohle entstehen kann.

Alles in allem geht aus den von den oben genannten Autoren und mir ausgeführten Nachprüfungen hervor, daß die alte Arnoldsche Lehre von der Entstehung der Lungenanthrakose in keiner Weise durch die Behauptungen von Vansteenberghe und Grysez erschüttert worden ist, und daß auch somit alle weiteren Folgerungen fallen müssen, die aus den Versuchen der Calmetteschen Schüler gezogen worden sind. Namentlich die Anhänger der intestinalen Entstehung der Lungentuberkulose haben sich in letzter Zeit immer wieder auf die Arbeit der beiden französischen Autoren berufen. Auf diese Stütze ihrer Theorie werden sie künftig verzichten müssen.

Literatur.

Arnold, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885.

Aschoff, Experimentelle Untersuchungen über Rußinhalationen bei Tieren. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 6, H. 2, S. 147.

Calmette et Guérin, Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. Annal., Past., Bd. 19, 1905 S. 601.

Dieselben, Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse. Annal. Past., Bd. 20, 1906, S. 353.

Calmette, Vansteenberghe et Grysez, Sur l'origine de la pneumonie et d'autres infections phlegmasiques du poumon chez l'homme et chez les animaux. C. R. Soc. biol. Bd. 61, No. 27, S. 161.

Cohn, Moritz, die Lungenanthrakose und ihre Entstehung vom Darm aus. Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 14, S. 1429.

F. A. Hoffmann und P. Langerhaus, Über den Verbleib des in die Circulation eingeführten Zinnobers. Dieses Arch., Bd. 48, S. 304.

Mironesco, Sur la prétendue origine intestinale de l'anthracose pulmonaire. C. R. Soc. biol. Bd. 61, No. 27, S. 227.

Ponfick, Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Dieses Arch., Bd. 48, S. 1.

W. H. Schultze, Gibt es einen intestinalen Ursprung der Lungenanthrakose? Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 35, S. 1702 und Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 9, S. 425.

Vansteenberghe et Grysez, Sur l'origine intestinale de l'anthracose pulmonaire. Annal. Past., Bd. 19, 1905, S. 787.

Villaret, Cas rare d'anthracosis suivi de quelques considérations physiologiques et pathologiques. Paris 1862.

XI.
Kleinere Mitteilungen.

Über Riesenzellen mit randständigen Kernen in Sarkomen.

Nachtrag

von

Rahel Zipkin.

Beim Abfassen meiner oben genannten Arbeit (dieses Archiv, Bd. 186, S. 240) ist mir leider die im gleichen Archiv, Bd. 76, 1879 von v. Baumgarten publizierte Arbeit: „Über ein Knochensarkom mit tuberkelähnlicher Struktur, nebst einigen Bemerkungen über die anatomischen Beziehungen zwischen Syphilis und Tuberkulose“

entgangen. Damit auch andere Autoren, die sich etwa mit der gleichen Frage beschäftigen werden, diese Arbeit nicht übersehen, möchte ich sie an dieser Stelle noch erwähnen.

Es handelte sich dabei um ein Tibiasarkom bei einer 49jährigen Patientin, dessen peripherische Partien aus zahlreichen tuberkelähnlichen Knötchen mit epitheloiden Zellen, Langhansschen Riesenzellen und Lymphocyten bestanden; in den tieferen Partien hingegen ist das an Lymphocyten reiche Gewebe mehr diffus angeordnet und enthielt ebenfalls Riesenzellen mit randständigen Kernen. Diese letzteren waren im Tumor „nicht gerade zahlreich" und enthielten viel Vacuolen. Daneben waren auch solche, bei denen die Kerne „nicht immer nur peripherisch" gelagert waren.

Der Unterschied gegenüber meinem Falle leuchtet sofort ein, denn hier handelt es sich um ein 18wöchiges Kind mit wahrscheinlich kongenitalem Tumor in der Leiste, der in einem Gewebe zwischen mittelgroßen polyedrischen Zellen gleichmäßig zerstreut äußerst zahlreiche Riesenzellen von durchweg Langhansschem Typus enthielt, so daß nirgends der Anschein von kleineren tuberkelähnlichen Herden entstand.

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Band 187. (Achtzehnte Folge Bd. VII.) Heft 2.

XII.

Neuer Beitrag zum Studium der Akromegalie mit besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang der Akromegalie mit Hypophysengeschwülsten.

(Aus dem Pathologischen Institut der Königlichen Universität zu Padua.)

Von

Dr. Giovanni Cagnetto, Assistent und Privatdozent.[1])

(Hierzu Taf. V u. VI.)

Vor drei Jahren[2]) habe ich pathologisch-anatomische Untersuchungen über zwei sehr lehrreiche Fälle von Tumoren der Sella turcica veröffentlicht, der eine derselben war von ausgesprochenen, unter dem Bilde der Akromegalie verlaufenden Symptomen begleitet. Ich habe bei der Gelegenheit einige der am meisten verbreiteten Hypothesen erwähnt und diejenigen kurz erklärt, welche die Pathogenese dieser dunklen Krankheitsform aufzuhellen scheinen, indem sie mit einer Geschwulst der Glandula pituitaria beginnen.

Die Hypothesen, welche ich besonders beachtet habe, sind hauptsächlich die folgenden drei: 1) die von Marie (1886), welcher in der Akromegalie den direkten und ausschließlichen Ausdruck einer Verminderung der Hypophysisfunktion sieht (hypophysiprive Theorie). Danach würde der Hypophysis

[1]) Übersetzt von Dr. Carl Davidsohn, Berlin.

[2]) Dieses Achiv, Bd. 176, 1904, S. 115.

in bezug auf die Akromegalie dieselbe Rolle zuerteilt werden müssen wie der Schilddrüse hinsichtlich des Myxoedems; 2) die ganz entgegenstehende von Massalongo[2] (1892), die zwei Jahre später von Tamburini[3] weitergeführt und ausgebaut wurde und auch in Deutschland, z. B. von Benda[4], angenommen wurde: die Akromegalie wird betrachtet als der Ausdruck einer Steigerung der Hypophysisfunktionen (hyperpituitaristische Theorie); 3) endlich die von Gauthier[5], später angenommen und mit neuen Argumenten gestärkt von Arnold[6], Strümpell[7] und in Italien von Vassale[8]: sie sieht die Ursache der Akromegalie in einer primären Veränderung des allgemeinen Stoffwechsels und hält die Hypophysisgeschwulst für eins der fundamentalen Symptome der Krankheit, aber nicht für den Ausgangspunkt der Krankheit (endogenetische Theorie).

Meine damals bekannt gegebenen zwei Fälle gestatten mir, dank der histologischen, mit der größten Sorgfalt und nach den neuesten Färbemethoden ausgeführten Untersuchung, wenn auch nicht eine vollständige Entscheidung einer so viel debattierten Frage zu bringen, so doch wenigstens eine sichere Kenntnis in bezug des Zustandes des noch übrig gebliebenen Hypophysengewebes, über seine Beziehungen zur Neubildung und über die wahre Natur dieser letzteren, mit einem Wort: über alle anatomischen Mitteilungen und Angaben, ohne welche man sich nicht über den Wert späterer Argumente entscheiden darf, die von den Anhängern der sog. hypophysären Akromegalietheorie zur Unterstützung ihrer Behauptung vorgebracht werden. Als wertvolle Argumente betrachte ich gerade die anatomischen Befunde in dieser Frage, weil die bloße klinische Symptomatologie, die sich auf die Entwicklung des Hypophysentumors und die Untersuchung der chronologischen Beziehungen zwischen dem Tumor und den übrigen Symptomen erstreckt, nur allzu häufig zu irrtümlichen Auffassungen führt.

Der erste damals von mir geschilderte Fall (Olivo) betrifft ein Mädchen von 9 Jahren, das keine Akromegalie bekam, trotzdem, und das ist besonders interessant, spontan, langsam und fast vollständig das ganze Parenchym der Hypophysis

durch ein anderes Gewebe (Sarkom) ersetzt worden war. Bei einer jugendlichen Person, die nach meiner Ansicht besonders dazu geeignet sein müßte, genügte also eine solche Veränderung nicht, um auch nur die Anfangssymptome der Akromegalie, geschweige denn außerordentliche allgemeine Skelettvergrößerung hervorzurufen, wenn man auch in diesem Falle eine tiefe Störung des Stoffwechselgleichgewichts wegen der hochgradigen Beteiligung der Hypophyse annehmen muß, da diese zu dessen Erhaltung mit beitragen soll.

Man nimmt allgemein an, und zwar rein hypothetisch, denn die Experimente mit der Hypophysiektomie haben bisher zu keinen überzeugenden Resultaten geführt, daß der Hypophysis die Neutralisation gewisser toxischer Substanzen, Schlacken des normalen Stoffwechsels zukommt, welche bei nicht ausreichendem Gegengewicht des Hypophysenproduktes dazu dienen würden, auf bestimmte, vorzugsweise dem Mesenchym angehörende Gewebe einen abnormen Reiz zur Vergrößerung derselben auszuüben.

Der Fall Olivo zeigte deutlich die Unhaltbarkeit einer solchen Ansicht.

Die zweite Mitteilung (Fall Piziol) berührte die Frage näher nach den Beziehungen zwischen Hypophysistumor und Akromegalie, beide Prozesse fanden sich nämlich an derselben Leiche. Es handelte sich um eine primäre Struma des vorderen Hypophysenlappens, welcher sich vollständig in eine maligne dicke Geschwulst vom Typus der Adenokarzinome umgewandelt und dann längs des Rückenmarks schließlich Metastasen gemacht hatte. An den sehr spärlichen Resten strumösen Gewebes, das der karcinomatösen Metamorphose oder Infiltration entgangen war, bemerkte man reichlich die chromophilen, typisch funktionierenden Zellen (Saint-Remy, Benda), welche allmählich an Zahl abnahmen, bis sie gänzlich in dem krebsig gewordenen Gewebe verschwanden. Logischerweise durfte man diesen noch erkennbaren Drüsenresten nicht eine gewisse funktionelle Tätigkeit absprechen; aber wenn man ihre geringe Verbreitung in Rechnung zog (es fanden sich solche Reste nur in wenigen Serienschnitten) gegenüber der immensen Zahl Tumorzellen, welche keine chromophilen Elemente

enthielten, also keine funktionierenden Zellen, so sprang das Mißverhältnis zwischen den typischen Veränderungen der Glieder und des Gesichtes einerseits und den wenigen noch als funktionsfähig erkennbaren Hypophysenzellen andererseits, das Mißverhältnis zwischen Ursache und Folge, sofort in die Augen.

Mit einer gewissen Einschränkung schien mir deswegen die Theorie, welche in dem Hypophysistumor nur ein Symptom sieht, mehr berechtigt zu sein als die hyperpituitaristische. Die Einschränkung ist aus verschiedenen Gründen notwendig. Erstens ist nicht gesagt, daß die aktive Funktion eines Gewebes immer dem anatomischen Verhalten desselben entspricht, auch wenn sie, wie in dem jetzigen Fall, vermittelst jener speziellen technischen Künste (Färbung der sog. Sekretgranula) zur Darstellung gelangt, welche absichtlich zum Studium des morphologischen Ausdrucks der Funktion einiger Drüsenepithelien erfunden worden sind. Mit anderen Worten: man darf nicht unbedingt die Menge und das Aussehen eines Gewebes als Kriterion für die Funktionsfähigkeit desselben ansehen, es gibt vielleicht einige anatomisch für unsere Präparationen nicht darstellbare Stadien der Zellentätigkeit, welche sich über gewisse anatomische Veränderungen hinaus entwickeln.

Zweitens ist es möglich, daß eine primär hyperplastische Geschwulst der Hypophysis karcinomatös degenerieren und große Teile des strumösen Gewebes zerstören und ersetzen kann, kurz bevor das Verschwinden irgend eines Symptoms bemerkbar wird, dessen Ursache mit dem Vorhandensein einer gesteigerten Hypophysisfunktion verbunden war, besonders wenn solch Symptom sich langsam entwickelt und eine gewisse Ständigkeit zeigt. Die Akromegalie dauerte im Fall Piziol 15 Jahre.

Das Fehlen von Mitosen und zahlreichen amitotischen Kernspaltungsformen im Primärtumor wie in den Metastasen hätte mit Recht zu der Vorstellung führen können, daß die Neubildung sich sehr langsam entwickelt hat und dann bei der großen Ausdehnung atypischen Gewebes vorzeitig in einen malignen Tumor umgewandelt worden wäre mit Unterdrückung der Zellentätigkeit: all das spricht mehr zugunsten als gegen die Annahme, daß der betreffende Tumor für sich allein wächst,

unabhängig von gesteigertem Wachstum der Glieder und des Gesichts.

Diese Betrachtungen bestärken mich in der früheren Ansicht und unterstützen auch die Meinung, daß es schwierig ist, die Frage nach den Beziehungen zwischen Hypophysistumor und Akromegalie zu lösen, auch wenn man von dem wichtigsten Beweismittel, dem anatomischen Befund, absieht. Man könnte sich ohne Vorbehalt zugunsten derjenigen entscheiden, welche in der Akromegalie den Ausdruck einer Stoffwechselstörung sehen, die unabhängig von der Funktion der Hypophysis auftritt, und in einem Tumor der letzteren nur eins der konstanteren Zeichen eines solchen Zustandes erblicken, wie er sich bei größeren Anschwellungen der Drüse ohne Akromegalie einzustellen pflegt. In meiner ersten Arbeit über Akromegalie lenkte ich besonders die Aufmerksamkeit auf eine Tatsache, welche die hypophysäre Theorie zu unterstützen geeignet ist, jetzt kehre ich zu dieser Ansicht zurück und schmeichle mir, daß sie Beifall finden werde, und daß davon eine vorteilhafte Wiederaufnahme in bezug auf alle diejenigen Arbeiten vor sich gehen möge, die als Sarkome oder Karzinome sich auf sicher nicht-akromegalische Personen bezogen. Jeder, der noch Material dieser alten Hypophysistumoren zur Verfügung hat, sollte von neuem sein Augenmerk darauf richten, und soweit das möglich ist, die neuen Methoden von Benda und Galeotti anwenden, und sich bei Beurteilung der Natur der Tumoren nur von den neuesten histologischen Kriterien leiten lassen. Es würde die genaue Untersuchung irgend eines Falles ausgedehnter Struma mit funktionierendem Hypophysisparenchym ohne Akromegalie genügen, um der Theorie des Hyperpituitarismus den entscheidenden Schlag zu versetzen.

Unter diesen Umständen ist es wohl geraten, an die Lösung einer immer noch lebhaft erörterten Frage mit den neuesten Mitteln der Untersuchung in jeder möglichen Weise heranzugehen.

Zwei Fälle, von denen der eine aus der chirurgischen Universitätsklinik, der andere aus der inneren Abteilung des städtischen Hospitals zu Padua stammt, schienen mir beachtenswert in dieser Beziehung zu sein. Ihnen möchte ich einen

Fall anschließen, bei dem es sich um eine leichte Struma der Hypophysis ohne Akromegalie handelte, und ferner zwei andere, bei denen eine Graviditätshyperplasie der Drüse vorlag. Es handelt sich um die Untersuchung eines für das Studium der hypophysären Neubildungen der Akromegalen wertvollen Materials, wenigstens nach meiner Ansicht.

Die Sektionen wurden alle in den Jahren 1904—1906 im Pathologischen Institut ausgeführt, Herr Professor Bonome überließ mir in dankenswerter Weise die bezüglichen Stücke zur Untersuchung.

I.

Akromegalie mit Anschwellung und Geschwulst der Hypophysis.

Der erste Fall betraf eine 46 Jahre alte Bäuerin Bassanello. Anamnestische Angaben aus der Jugendzeit bis zum Alter von 33 Jahren fehlen. Damals bemerkte die Frau, kurze Zeit nach einer normalen Entbindung, an der rechten Vorderseite des Halses in der Höhe des Kehlkopfs eine kleine halbkugelige, unter der Haut gelegene, teigige, schmerzlose Anschwellung, die allmählich wuchs und langsam an Größe zunahm. Mit 36 Jahren hörten die Menses auf und von da ab wuchs die Anschwellung derart, daß sie bald eine abgrenzbare wirkliche Geschwulst bildete. Als die Frau die Hilfe des Chirurgen in Anspruch nahm (Oktober 1904), hatte die Geschwulst eine enorme Größe erreicht (vgl. Fig. B, Taf. V) und verursachte durch den Druck auf die Luftröhre schwere Atemstörungen, welche die Entfernung der Geschwulst notwendig erscheinen ließen.

Besonders auffällig war aber bei der Aufnahme der Befund an den Füßen und Händen: sie erregten durch ihre außerordentliche Größe die Aufmerksamkeit des objektiven Beobachters in hohem Maße und bei den Händen waren es besonders die dicken und kurzen Finger von wurstförmiger Gestalt. Das Gesicht war unproportioniert im Vergleich zum Schädel, die Wangen gebläht und breit, die Jochbogen etwas hervorspringend, die Nase dick und fleischig, die oberen Augenhöhlenränder traten hervor und ein starker Grad von Prognathismus des Unterkiefers gab dem Ausdruck etwas Fremdartiges.

Man muß annehmen, daß derartige Veränderungen allmählich, im Laufe vieler Jahre, vor sich gegangen sind, weil weder die Patientin noch deren Verwandte sich dessen bewußt geworden sind. Seit einiger Zeit war die Sehkraft geschwächt, es bestand aber keine Pupillendifferenz, kein Strabismus, auch keine Spur von Exophthalmus. Ob sie an Kopfschmerz litt, ist nicht erwähnt. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker. Am 15. Oktober wurde die Geschwulst durch Operation entfernt, die Operation und die Heilung der Wunde ging ohne Störung vor sich, bis zwei

Wochen darauf, als der Allgemeinzustand sich merklich zu bessern schien, plötzlich infolge einer akuten Bronchopneumonie der Tod eintrat.

Aus dem Protokoll der etwa 30 Stunden nach dem Tode ausgeführten Sektion gebe ich folgende Einzelheiten wieder:

Ziemlich gut erhaltener Leichnam, mit ausgedehnten Leichenflecken am Rücken, Nacken und an der linken Gesichtsseite. Die Totenstarre der Glieder besteht noch, am Kiefergelenk ist sie fast verschwunden. Subcutanes Fettgewebe überall reichlich, an den oberen Extremitäten und am Gesicht erscheint es reicher als normal. Die Leiche ist 156 cm lang, die Wirbelsäule verläuft gerade. Am meisten fällt bei äußerlicher Betrachtung die Deformität des Gesichtes und der Glieder auf. Das Gesicht ist breit, dick und seine Breite bildet zu der kleinen Schädelkapsel, die 55 cm im Umfang mißt, einen auffälligen Gegensatz. Die Nasenspitze und -flügel sind dick, die Lippen geschwollen, aufgeworfen, die Zunge ist groß und breit, sich zwischen die Zahnreihen vordrängend. Die Unterlippe hängt herab. Der Unterkiefer springt in der Weise vor, daß die untere Zahnreihe sich vor die obere legt. An den Ohrmuscheln ist das Ohrläppchen allein sehr dick. Die Augenlider sind zart, ohne eine Spur von Oedem.

Die Hände und die Füße sind kurz und dick, fast quadratisch, die Finger sind groß, zylindrisch, wurstförmig.

Der Hals setzt breitbasig an den Rumpf an, er trägt vorn eine frische, lange, bogenförmige Narbe, mit der Konvexität nach oben, sie beginnt dicht über der Fossa jugularis und wendet sich gegen das rechte Ohrläppchen. Die Haut in der Umgebung der Narbe ist weich und faltbar.

Brustwarzen und Genitalien ohne Besonderheiten. Der Schädel ist klein, mesocephal, leicht asymmetrisch. Das Schädeldach ist schwer, reich an Diploë. An der Tabula interna sind einige Vorsprünge, am rechten Os parietale eine erbsengroße Hervorwölbung zu sehen.

An den Hirnhäuten und der Konvexität des Gehirns keine Besonderheiten. Bei der Herausnahme des Gehirns sieht man, daß die Sella turcica von einer fleischähnlichen Masse gefüllt ist, die eine rote Farbe hat, leicht höckerig ist, sie springt nach oben und vorn vor, hebt und verdünnt das Diaphragma der Sella, drückt ein wenig die Tractus optici, das Chiasma und das Tuber cinereum, und erstreckt sich zwischen den beiden Nervi optici, um sich eine ovale Grube in der Hirnrinde an der Innenseite der Olfactorii zu bilden. Mit dem Grunde der Grube hängt die Geschwulst nicht zusammen, so daß das Gehirn mit aller Leichtigkeit herausgenommen werden kann. Das Infundibulum ist sehr kurz und dick, setzt sich hinten an den Tumor an. Im übrigen ist weder außen noch innen am Gehirn etwas Bemerkenswertes zu finden.

Nach Abziehen der Dura mater sieht man an der Schädelbasis viele Unregelmäßigkeiten, Vorsprünge wechseln mit Vertiefungen, einige der Vorsprünge sind spitz, andre flach. Alle knöchernen Leisten der Basis sind stärker ausgebildet.

Eine genauere Untersuchung des Tumors zeigt, daß er aus zwei Teilen zusammengesetzt ist. Der kleinere Abschnitt liegt außerhalb der Sella, ist rot und höckerig, der andere, etwa doppelt so große, ist in die Sella eingekeilt, weich, grau, von dem ersten Teil durch eine Ringfurche getrennt, welche den oberen Rand der Hypophysengrube anzeigt. Der Tumor wiegt 8,55 g, hat etwa Taubeneigröße, man kann ihn ungeachtet einer besonderen Kapsel nur mit großer Mühe aus der Sella herausziehen. Auf dem Durchschnitt ist er graurot, an einigen Stellen gelblich, er besteht vollständig aus einem weichen, mit dem Messer abstreichbaren Gewebe. Nach hinten und unten sitzt an der Geschwulst ein graues, granuliertes Körperchen, wenig über linsengroß sieht es aus wie der nervöse Abschnitt einer atrophischen, abgeplatteten Hypophysis.

Nach Herausnahme des Tumors erscheint die Sella turcica natürlich viel weiter und tiefer als normal.

Im Grunde derselben sind mehrere Vertiefungen, in denen der Tumor fest hing. Mit den Sinus sphenoidales hat die Grube keine direkte Kommunikation, die Lamina quadrilatera des Keilbeins ist großenteils porös.

Am Rückenmark ist nur eine Anzahl platter, der weichen Haut adhärenter Knochenplatten erwähnenswert.

Unter der Narbe befinden sich an der rechten Seite des Halses die Reste der Geschwulst, sie haben eine rötliche Farbe, feste Konsistenz, zeigen einige Ekchymosen, sie liegen vor und zu Seiten der Luftröhre und erstrecken sich bis auf die langen tiefen Halsmuskeln nach innen. Querschnitte durch die Luftröhre zeigen, daß sie manschettenartig von der Geschwulst auf ein gutes Stück umgeben ist und säbelscheidenartig seitlich komprimiert erscheint. Die Knorpelringe haben ihre Konsistenz verloren, sind weich und lassen sich leicht eindrücken.

Das subcutane Gewebe ist nirgends myxoedematös. Ein Thymusrest ist an der Lage hinter dem Sternum, rötlicher Farbe, dreieckiger Form zu erkennen, er reicht bis 8 cm nach unten vom Jugulum, läßt sich nur schwer vom umgebenden Fettgewebe isolieren, weil seine Substanz selbst an einigen Stellen Fettfarbe angenommen hat, nach Ablösung allen Bindegewebes wiegt die Thymusdrüse 9,5 g. Das Herz ist schlaff, seine Muskulatur braun, es wiegt 480 g. Auf der Intima der Aorta ascendens sieht man einige gelbe Flecke.

An den Unterlappen beider Lungen finden sich frische bronchopneumonische Herde.

Die Milz ist groß, die Pulpa vermehrt, von schwarzroter Farbe.

Von den übrigen Bauchorganen fallen die Nebennieren durch eine tief braune Färbung der tiefen Rindenzone auf, die Größe ist normal. Die inneren Geschlechtsorgane sind sichtlich atrophisch.

Die Cervikalganglien des Sympathicus, die großen Nervenstämme zwischen diesen, ebenso die Ganglien des Plexus stellatus und solaris sind außerordentlich groß und fast knorpelhart, besonders groß sind die oberen Cervikalganglien, ungefähr dreimal so groß wie normal. Die Nervenstämme

haben fast die Dicke der Carotis externa eines Erwachsenen. Im Gewebe der durchschnittenen oberen Cervikalganglien sieht man einige ziegelrot gefärbte Stellen auf grauem Grunde. Auch die kleinen vom rechten Ganglion cöliacum zur rechten Nebenniere hinziehenden Nervenäste sind dick und starr wie Catgutfäden.

Diagnose: Akromegalie. Geschwulst der Hypophysis. Große parenchymatös-cystische Struma. Allgemeine Verdickung und Verhärtung der sympathischen Nerven und Ganglien. Persistierende Thymusdrüse. Braune Atrophie des Herzens. Akute Bronchopneumonie.

Zur histologischen Untersuchung nahm ich von allen interessanten Organen Stückchen; vom Tumor der Sella turcica, von der Thymusdrüse, von den Resten des Kropfes, von den Nebennieren, der Leber, den Nieren, den willkürlichen Muskeln, von den dicksten Nervenstämmen und -ganglien und vom Rückenmark. Zur Untersuchung der zerebralen Neubildung habe ich mit Vorteil die Bendasche Methode modifiziert. Ich habe darüber in der Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie und mikroskopische Technik Bd. 22, S. 539 ausführlich berichtet, sie dient hauptsächlich zur Untersuchung der chromophilen Hypophysiszellen.

Mit Ausnahme des Tumors der Hypophysis, der einen genaueren Bericht verdient, will ich von den übrigen untersuchten Organen nur die wichtigeren Befunde mitteilen.

An den Nieren findet sich eine mäßige interstitielle Nephritis mit Sklerose einiger Glomeruli und trüber Schwellung bzw. Verfettung einiger Epithelzellen der gewundenen Kanälchen. In der Leber fallen am meisten einige Stellen lymphoider Infiltration auf, sie haben die Größe der Lymphknötchen in der Milz eines Erwachsenen, sie sitzen besonders unter der Kapsel, zwischen den einzelnen Leberläppchen. Der reticuläre Bau dieser an Leberzellenbalken grenzenden Herde ist im Begriff sich aufzulösen, die Grundsubstanz scheint dieselbe wie die des Lebergewebes zu sein, zwischen den lymphoiden Zellen liegen noch einzelne zerstörte Leberzellen. Riesenzellen gibt es hier nicht. Mit der Bendaschen Methode, welche die Gram-positiven Mikroorganismen färbt, läßt sich hier zwischen den Zellen dieser Herde kein Mikroorganismus finden.

In keinem der in den bekannteren Zeitschriften veröffentlichten Akromegaliefälle ist, soviel ich weiß, ein ähnlicher Befund erhoben, der an das sog. Lymphom erinnert, welches Konjajeff[9], Guizzetti[10] und ich*) bei der Nephritis typhosa angetroffen haben, und welches Banti[11] auch in der Leber der an Colibazilleninfektion Gestorbenen bisweilen gefunden hat. Trotz des negativen bakteriologischen Befundes, der nur wenig Wert hat, darf man auch hier annehmen, daß es sich um infektiöse Lymphome handelt, weil ja die Akromegalie infolge einer frischen Bronchopneumonie tödlich endete.

Untersuchungen am M. biceps humeri und am M. quadriceps femoris beiderseits haben mich nicht überzeugen können, daß die einzelnen Muskelfasern dicker geworden wären. Dagegen bestand in einigen Fasern eine Kernvermehrung, die Kerne lagen in kleinen Haufen unter dem Sarkolemm oder linienförmig, 7—8 hintereinander gereiht; sie zeigen keine Kernteilungsfiguren, aber einfache und mehrfache Einschnürungen sieht man häufig. Jeder Kern besitzt 4—5 große Kernkörperchen, die sich stark färben, sie liegen auf einem ganz fein gekörnten Kernplasma. Die kontraktile Substanz ist unverändert (Taf. VI, Fig. 2).

In bezug auf die quergestreiften Muskelfasern der Akromegaliker bestehen in der Literatur einige klinische und anatomische Beobachtungen, die darin übereinstimmen, daß das Muskelsystem mehr oder weniger stark an der allgemeinen, alle Gewebe und Organe betreffenden Dystrophie teilnimmt. Erb[12] und Verstraeten[13] erkennen funktionelle Störungen an, bald fehlt die Fähigkeit, eine bestimmte Kraft zu entwickeln, bald ist die Sensibilität für den elektrischen Strom verändert, daneben sieht man deutlich bei mikroskopischer Untersuchung die zu den obenerwähnten Störungen führenden Strukturveränderungen.

Schütte[14] weist in seiner die Akromegaliefälle zusammenstellenden Arbeit auf die verschiedenen histologischen Veränderungen hin: Atrophie, Oedem, trübe Schwellung, Vacuolen-

*) Ricerche anatomiche e sperimentali sulla nefrite tifosa. Il Morgagni Settembre-Ottobre, 1906.

bildung, fettige Degeneration und Hyperplasie des Stroma werden gefunden.

Eine auffällige Kernvermehrung in den Muskelfasern erwähnt Arnold[15] (im Fall Hagner) und C. Martinotti[16].

In meinem jetzigen Fall handelt es sich nicht nur um eine Vermehrung der an und unter dem Sarkolemm gelegenen, in Reihen stehenden, knopfartige Vorsprünge bildenden Kerne, sondern es handelt sich auch um eine Vermehrung und Vergrößerung der eigentlichen Muskelkerne, die man normalerweise nur an den Sehnenansätzen der Muskeln findet (Golgi[17]), die in normalen Muskeln aber nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind.

Die Muskelstückchen, die ich untersuchte, gehörten dem Zentrum des Muskelbauchs des Biceps und Quadriceps an, ich konnte mich überzeugen, daß wirklich die Kerne vermehrt waren.

Ob die zentralen Kernhaufen durch centripetales Wandern der Sarkolemmkerne oder durch eine Art Verjüngung an Ort und Stelle entstanden sind, möchte ich nicht sicher entscheiden. Vielleicht gibt es beides, dafür spricht, daß manchmal die knopfartig vorspringenden Kernhaufen sich nach dem Innern der Fasern mit vielen Kernen fortsetzen, bald finden sich andrerseits im Innern die Haufen, ohne daß die obenerwähnten Knöpfchen und Knötchen der Sarkolemmkerne an solchen Stellen zu finden sind.

Welche Bedeutung für die pathologische Physiologie hat nun diese Kernvermehrung? Ist das ein Phänomen einer regressiven Veränderung oder vielmehr einer Regeneration der Muskelzellen?

Man kennt seit langem Sarkolemmkernproliferationen bei regressiven Prozessen der quergestreiften Muskulatur. Arnold stellte sie in dem Falle Hagner fest, während die Fasern gleichzeitig Zeichen der Degeneration, undeutliche Querstreifung, trübe Schwellung und Fettmetamorphose erkennen ließen. Das sind nach Arnold die besonders die regressive Metamorphose bezeichnenden Erscheinungen, welche zu den erwähnten Veränderungen führen und als Ausdruck der Ernährungsstörung, die mit einem Aufhören der Muskelfunktion verbunden ist, angesehen werden muß.

Auf meinen Fall kann ich die Arnoldsche Erklärung nicht ganz anwenden: hier waren die Fasern vollkommen erhalten, ihre Oberfläche glatt, Löcher und Vacuolen fehlten ganz, die Querstreifung war überall erhalten, auch sprach das Vorhandensein einer gewissen Reizung des Perimysium internum neben der tatsächlichen Vermehrung und Vergrößerung der Kerne für ein Anfangsstadium einer Muskelhyperplasie.

Dieser mikroskopische Befund stimmt auch mit dem makroskopischen Aussehen der Muskeln überein, sie befanden sich im Zustande sehr guter Ernährung und dazu paßt auch der gute Ernährungszustand der ganzen Leiche, bei der man nicht von Verfall oder Marasmus (Tamburini) sprechen konnte, wie ihn die klassischen Akromegaliefälle gewöhnlich am Ende aufweisen.

Stücke der motorischen Rindenzone und des Rückenmarks in verschiedenen Höhen zeigten bei den verschiedenen angewandten Methoden (Weigert, Marchi, Benda) keine wesentlichen Veränderungen.

Abgesehen von einem gewissen Zustand der Gliose des Zentralkanals, welcher zu einer partiellen Obliteration des Lumens infolge der Ependymzellenwucherung und Bildung eines Neurogliafasernetzes geführt hat, muß ich als Resultat meiner Untersuchungen feststellen, daß sich das Rückenmark (30 Stunden p. m.) in einem sehr vorzüglichen Zustande gehalten hat, sowohl in bezug auf die Struktur der Stränge als auch der grauen Substanz.

Dieser neue negative Befund rechtfertigt die Zurückhaltung, die ich mir damals*) bei Erklärung der Sklerose in den Hintersträngen und der allgemeinen Verdickung des Rückenmarks auferlegt habe, als ich den Fall des Akromegalen Piziol beschrieb, gegenüber den Entwicklungsstörungen des übrigen Körpers.

In betreff der histologischen Untersuchung der bei der Sektion durch ihre Härte und Größe auffallenden sympathischen Nerven und Ganglien werde ich mich auf eine zusammenfassende Beschreibung beschränken, weil die Befunde vielleicht in der Stärke der Veränderungen etwas differieren, in bezug auf die Art der Veränderungen aber vollkommen gleich sind.

Alle die sympathischen Ganglien und Nerven zusammensetzenden Teile zeigen eine hochgradige Steigerung ihrer Entwicklung. Die einzelnen Nervenfasern, die wenig über normale Dimensionen aufweisen, vereinigen sich zu außerordentlich dicken und festen massigen Bündeln, die Ganglienzellen sind an Zahl in den Ganglien sowie in den anliegenden Nerven-

*) Rivista sperimentale di freniatria, Vol. 30, fasc. 2—3.

abschnitten vermehrt, das Bindegewebe bildet dicke perineurale und periganglionäre Kapseln, von denen endoneurale Balken beträchtlichen Kalibers nach innen gehen. Nur die Blutgefäße sind wenig verändert, vielleicht besteht eine geringe Zunahme der Zahl und der Weite, wie aus Kontrollpräparaten gesehen werden kann.

Die Entwicklung des interstitiellen Bindegewebes stellt sich, je nach der Herkunft der untersuchten Präparate, verschieden dar, im Ganglion cöliacum z. B. und in den zwischen den Halsganglien gelegenen Nervenstämmen ist es viel reichlicher als in den oberen Cervikalganglien. Kleinzellige Infiltration sowie Blutungen konnten nirgends gefunden werden. Die Wandungen einiger größerer Gefäße befinden sich im Zustande der Sklerose, besonders die Media ist davon betroffen. Im Lumen der Gefäße liegt reichlich Blut.

Das Verhältnis der myelinhaltigen zu den myelinlosen Fasern ist überall das normale, die Fasern selbst zeigen, auch mit Ölimmersion untersucht, keine Formveränderungen. Dagegen sieht man in den Ganglienzellen mit starker Vergrößerung eine Zunahme der Lipochroms, sowie eine Neigung der chromatophilen Schollen, unter der Zellmembran sich in Reihen zu legen, einen als „Chromatosis peripherica" bezeichneten Vorgang. Die Kerne dieser Zellen sind groß, bläschenförmig, mit Kernkörperchen versehen, und mit Chromatin in ganz feinen Körnchen.

In einzelnen, dem rechten Ganglion cervicale superius angehörenden Ganglienzellen konnte ich zwei Kerne finden. Beide Kerne lagen in der Mitte der Zellen, waren rund, klein, gleich groß und jeder mit einem Kernkörperchen versehen. Im Zelleib war keine Spur einer Einschnürung oder einer Einbuchtung zu entdecken, was man für ein Zeichen einer in Gang befindlichen Zellteilung hätte ansehen können. Wenn schon die zweikernigen sympathischen Ganglienzellen, wie man weiß, bei jugendlichen Individuen sehr selten angetroffen werden, so gehören sie bei Leuten im vorgerückten Alter zu den ganz ungewöhnlichen Befunden.

Eine schwere Veränderung im Bau des Grenzstrangs des Sympathicus gehört zu den alten Befunden der Akromegalie; auch Marie war von seiner ersten Beobachtung an der Ansicht, ob nicht die Sympathicusläsion die Ursache der Akromegalie wäre oder wenigstens eine beachtenswerte Rolle bei ihrer Ätiologie spielte (Archiv de médec. expér. et d'anat. patholog. 1891, pag. 552). Die älteren Beobachtungen von Henrot und von Fritsche und Klebs über den Sympathicus von Leuten, die erst später als Akromegaliker erkannt worden waren, kommen darauf hinaus, diese seine Art der Untersuchung als richtig anzuerkennen, da andere positive Befunde bei Leuten, die sicher an Akromegalie gelitten hatten, fehlten.

Nur ausnahmsweise findet sich die die Akromegalie begleitende Sympathicusveränderung auch bei andern mit Ernährungsstörungen einhergehenden Leiden (Morbus Basedowii, Morbus Addisonii, Diabetes), das macht sie gewissermaßen für die Akromegalie charakteristisch, ich möchte noch die auffällige Vergrößerung der Nerven und Ganglien hinzufügen, sie scheint einem erhöhten Reiz zu entsprechen, dem bei Akromegalie einige vom mittleren Keimblatt entstehende Gewebe besonders ausgesetzt sind.

Es scheint mir ein gewisser Parallelismus zu bestehen zwischen der Hypertrophie des Sympathicus im vorliegenden Falle und der diffusen Rückenmarksverdickung in dem von mir früher beschriebenen Fall Piziol, bei beiden handelt es sich nämlich um abnorme Wachstumsäußerungen nervösen Gewebes.

In der Nebenniere treten die in der Marksubstanz liegenden sympathischen Zentren besonders hervor. In Querschnitten, die ich in verschiedener Höhe durch die Nebenniere gelegt habe, fand ich 3—4 Ganglienzellenhaufen, jeden aus 15—20 Zellen bestehend, einige derselben sehr groß, bläschenförmig, vollkommen rund und mit ihrem Rande direkt an eine bindegewebige Kapsel anstoßend. Ihr Protoplasma ist reichlich und enthält ein feines Netzwerk, wie man es auch bei anderen Nebennierenzellen finden kann, so z. B. in den Epithelien der Arnoldschen Zona fascicularis. An Stelle des Kerns findet man in diesen Zellen eine Art fein gekörnten Hofes. Alles in allem kann man die Veränderung als Ausdruck einer vacuolären Degeneration auffassen mit gleichzeitiger vorgeschrittener Karyolysis, von der gewöhnlichen hyalinen Degeneration ist dieser Vorgang ganz verschieden. Der Prozeß schreitet stufenweise, Zelle für Zelle, vor.

In derselben Marksubstanz trifft man kleinzellige Infiltrationen um die Gefäße herum, die dabei aber nicht erweitert sind. Die Rindensubstanz zeigt in der tiefen Zone eine starke Pigmentierung.

Die Thymusreste sind ganz in lockeres Bindegewebe mit reichlichen Fettanhäufungen eingehüllt, davon durchsetzt und in kleine Lappen geteilt. Jedes Läppchen zeigt noch Spuren der Lymphdrüsenstruktur des Organs: es weist kleine Haufen lymphatischer Zellen auf, welche in ein feines bindegewebiges Netzwerk eingelassen sind, dazwischen liegt eine Anzahl Hassalscher Körperchen. Wegen der starken Verbreitung des fettreichen Bindegewebes haben diese Läppchen in ihrer Konsistenz keine Ähnlichkeit mit der Thymusdrüse des Foetus oder jugendlicher Individuen.

Die Schilddrüsengeschwulst läßt auch mikroskopisch das Bild des cystischen einfachen Kropfes erkennen: sie besteht ganz und gar aus einer

Menge von verschieden großen Cysten, die mit einem einfachen niedrigen Epithel ausgekleidet sind und Colloidmasse enthalten, daneben findet man nur wenig solide Zellstränge oder schlauchförmige mit engem Durchmesser, welche an junge Follikel beim physiologischen Wachstum der Drüse erinnern. An den Drüsenzellen kann man Haupt- und Colloidzellen nach der Einteilung Langendorffs nicht unterscheiden. Im Lumen der Blutgefäße finden sich zwischen den Blutkörperchen spärlich colloide Kugeln.

Von der Hyperplasie der Schilddrüse bei Akromegalie spricht auch Hansemann[18], er hat sie in ungefähr 20 Fällen bei 97 aus der Literatur bis zum Jahre 1897 zusammengestellten Fällen nachweisen können. Obwohl auch in anderen Publikationen vor und nach dieser Arbeit häufig von Schilddrüsenvergrößerung bei Akromegalie die Rede ist, so scheinen doch Schwellungen bis zur 4- und 5fachen Größe der normalen Drüse ziemlich selten zu sein. Comini[19] und Ferrand[20], welche die größten Schilddrüsen gefunden haben, geben Gewichte bis zu 100 g an, unter den von mir gefundenen sind die größten die im Fall Lannois und Roy[21] 250 g und die von Mendel[22] erwähnte, die einen zweifaustgroßen Kropf bildete. Dieser Fall erreicht beinahe meinen jetzigen, aber insofern bleibt er hinter ihm zurück, als mein Fall vielleicht der einzige ist, bei welchem aus der Größe des Kropfes lebensgefährliche Kompressionserscheinungen hervorgingen, dabei zeigte sich bemerkenswerterweise, daß die Vergrößerung an den Gliedern und am Gesicht, die nach der Anamnese gleichzeitig oder doch nicht viel später als die Anschwellung der Schilddrüse auftrat, allmählich mit dem Wachstum der letzteren zunahm.

Diese enorme Kropfbildung neben Fällen leichterer Schilddrüsenschwellung bei Akromegalie läßt von vornherein Zweifel entstehen, ob die Kropfentwicklung bei der Akromegalie eine Rolle spielt. Beobachtungen von Gley[23], Hoffmeister[24] und Eiselsberg[25] über verlangsamte Skelettentwicklung nach Thyreoidektomie bei jungen Tieren, schienen den Verdacht zu stützen, daß Vergrößerungen der Schilddrüse den gegenteiligen Erfolg haben würden, also eine Steigerung des Skelettwachstums zur Folge hätten.

Eine ganze Reihe von Fällen ermutigt aber nicht in dieser Hinsicht, viele Kropfkranke sind körperlich zurückgeblieben,

einige direkt Zwerge, andrerseits gibt es Fälle von Akromegalie und Riesenwuchs mit normaler (Perwuschin und Jaworski[26], Israel[27]) oder direkt atrophischer (Bonardi[28]) Schilddrüse.

Wegen dieser Verschiedenheit kann man der Schilddrüse also keine maßgebende Bedeutung für die Entstehung der Akromegalie beimessen, ich bin vielmehr der Ansicht, daß es sich bei Vergrößerung der Drüse, wie im vorliegenden Fall, nur um ein Symptom der Krankheit handelt, um weiter nichts.

Tumor der Sella turcica.

Die mikrospische Untersuchung hat gezeigt, daß die Annahme zu Recht bestand, der kleine graue hinter und unter der Geschwulst wie ein Anhängsel derselben gefundene Knoten wäre der nervöse Teil der Hyperphysis. Man kann, wenn man die Geschwulst mit der normalen Hypophysis vergleicht, dieselbe in einen vorderen größeren, dem drüsigen Teil entsprechenden Abschnitt teilen, und in einen hinteren, dem nervösen analogen, beide sind von derselben derben Bindegewebskapsel umgeben. Das normale Verhältnis beider Teile ist hier zu ungunsten des nervösen Teils verschoben.

Wie bei der normalen Drüse wird die Grenze zwischen beiden Abschnitten durch eine Reihe Colloidcysten und Blutgefäße ungleichen Kalibers gebildet, zwischen denen hier und da Epithelzellennester oder kleine Schläuche von sehr geringer Ausdehnung liegen (Markschicht nach Peremeschko); das Protoplasma dieser Zellen ist sehr blaß, mit fuchsinophilen Granulationen versehen, es färbt sich nach der Methode von Benda sehr hellrosa. Daneben liegen hier an einigen Stellen Epithelnester und mit Epithel ausgekleidete Spalten, bei denen das Epithel chromophilen Charakter zeigt. Einige dieser Spalten, die an die beim Embryo und Neugeborenen normal vorhandenen Hypophysisfissuren erinnern, enthalten jedoch nur ganz blasse Epithelzellen.

Hinter dieser Grenzschicht erscheint der nervöse Teil mit seiner charakteristischen Struktur: ein sehr lockeres feines Glianetz, nur an wenigen Stellen liegen die Fasern zu feinen Bündeln angeordnet, sie enthalten wenig spindelförmige Kerne und feine spärliche Kapillaren.

Die runden homogenen kernlosen Protoplasmaklümpen, die von vielen Autoren für Reste zugrunde gegangener Nervenzellen gehalten werden, finden sich hier in geringer Zahl, Haufen körnigen Pigments daneben.

Alles übrige wird von dem enorm vergrößerten Drüsenteil der Hypophysis gebildet, wenn man von der erwähnten Markschicht absieht. Als Fortsetzung derselben findet sich dicht unter der Kapsel ein feines Gerüst mit dünnem Epithelbelag. Bei schwacher Vergrößerung sieht man, daß dasselbe aus feinen untereinander anastomosierenden Fasern gebildet wird derart, daß die Fasern vorzugsweise ovale, in der Längsrichtung der Kapsel liegende Felder begrenzen, da wo sie sich kreuzen, finden sich zarte Kapillaren. Im Innern der Felder liegen die Epithelzellen der Hypophysis, die man an ihrer rundlichen Form, ihrem einfachen oft exzentrisch gelegenen Kern, ihrem die mittlere Größe der Leukocyten ein wenig übertreffenden Umfange und besonders an ihrem die spezifischen mikrochemischen Reaktionen gebenden Protoplasma erkennen kann. Es finden sich da blasse Zellen ohne Kerne vom Typus der Hauptzellen (nach Stieda), Zellen, ein wenig größer, mit fein gekörntem Protoplasma, mit Alizarin rot gefärbt (Amphophilen nach Benda) und endlich Zellen, die eine starke Affinität zum Toluidinblau und Eosin haben, wegen ihres Reichtums an feinen Granulationen (wahre Chromophilen).

Die Zellen letzter Art finden sich in geringer Zahl der Markschicht vorgelagert, wo sie zwei oder drei größere Haufen bilden. In der unter der Kapsel gelegenen Zone stellen inbezug auf die Gesamtzahl der Epithelzellen die Chromophilen den kleineren Teil dar. Die Anordnung aller dieser Zellen im Lumen der Felder ist eine sehr wechselnde: meistenteils liegen sie ohne jede bestimmte Anordnung da. Zwischen ihnen trifft man hie und da kleine Colloidklumpen.

Direkt unter dieser Rindenschicht, welche durch die Gestalt ihrer Alveolen den Eindruck macht, als wenn sie einem Druck gegen die Wand der Sella turcica ausgesetzt gewesen wäre, liegt eine dünne Zone von ausgesprochen drüsigem Habitus.

Die erwähnten Alveolen machen sehr zarten Kapillaren Platz, zwischen diesen liegen die Epithelzellen manschetten-

artig in Haufen um die Gefäße angeordnet, jedes Gefäß mit der Zellhülle stellt eine Bildung für sich dar, die von der nächsten durch einen mehr oder weniger großen Zwischenraum getrennt ist (Taf. VI, Fig. 1).

Eine solche Zerteilung in Inseln muß man, wenigstens zum Teil, für künstlich halten, sie ist von der schrumpfenden Wirkung der Reagentien abhängig, die sich namentlich an den Stellen entfaltet, wo weiche Geschwulstmassen an weniger nachgiebige Gefäße angrenzen. Man findet infolgedessen auch keine Begrenzungen an den zwischen den einzelnen Inseln entstandenen Lücken.

Nach Form und Größe der Gefäße sind die Inseln sehr verschieden, das Gefäß bildet die Achse, um welche verschieden reichlich die Zellen herum liegen, auch spielt die Richtung des Schnittes dabei eine gewisse Rolle. Wenn das zentrale Blutgefäß der Länge nach getroffen ist, so sieht man längliche schmale Bildungen, bald einfach in ihrem ganzen Verlauf, bald mit seitlichen Verzweigungen, in deren Zentrum man wieder ein kleines Gefäß und am Rande desselben die zellige Umkleidung findet, fast papillomatösen Charakter haben diese Bildungen, ist dagegen das Gefäß ganz getroffen, dann sieht man kleine rundliche Inseln mit ganz kleinen Kapillaren im Zentrum, um diese herum zwei, drei und mehr konzentrisch angeordnete Zellschichten. Ihrem Charakter nach entsprechen diese Zellen den von Stieda für die „Hauptzellen" der Hypophysis gestellten Anforderungen: es sind vorzugsweise rundliche Zellen, im Mittel 10—12 μ groß, mit einem einfachen, peripherisch gelegenen Kern und einem nach Benda hellrot zu färbenden vollständig granulationslosen Protoplasma. Im ganzen nehmen diese vielzelligen Herde nur eine sehr schwache Färbung an, obwohl Zeichen der Degeneration, wie Vacuolen usw. sich nicht zur Erklärung der mangelhaften Färbung auffinden lassen.

Im zentralen Abschnitt sieht schließlich die Geschwulst etwas anders aus: das Gerüst der Geschwulst bleibt größtenteils aus feinen Kapillaren bestehen, aber die mantelförmige Umkleidung der Gefäße und die Einteilung in einzelne Herde ist hier nicht so ausgesprochen, wie in der oben beschriebenen

Zone. Die Epithelzellen haben dieselbe Gestalt (Hauptzellen), sehen aber etwas verändert aus, man sieht unter denselben große Elemente von 22—25 μ (bei frischem Zupfpräparat konnte man sogar 35 μ messen), von runder, seltener polygonaler Form infolge des Drucks von Nachbarzellen, mit reichlichem Protoplasma und verschieden vielen, bis 6 und 7, Kernen. Einige haben auch nur einen sehr großen Kern, welcher bläschenförmig und mit zwei Kernkörperchen versehen ist, solche Zellen erinnern etwas an die bei der myelogenen Leukämie im Blute kreisenden großen uninucleären Leukocyten. In den vielkernigen Zellen liegen die Kerne entweder kreisförmig an der Peripherie angeordnet oder zu einem Haufen in der Mitte, dann ähnelt die Bildung einem großen mit Sprossen versehenen Kern. Nach Benda färbt sich das Protoplasma dieser Riesenzellen etwas dunkler als das der kleinen uninucleären Zellen, von richtigen Granulationen kann aber noch nicht gesprochen werden. Man sieht dagegen oft in ihrem Innern rundliche helle Räume, die man für die Stellen der durch die Reagentien ausgezogenen Fetttropfen ansehen kann. Diese letztere Schicht der Geschwulst nimmt $^4/_5$ der ganzen Neubildung ein. Nirgends sind Karyokinesen zu finden. Man muß die oben erwähnten vielkernigen Riesenzellenbildungen wegen ihrer endogenen Kernteilung zu den Neubildungen, die zur Zellenvermehrung führen, zurechnen.

Im zentralen Abschnitt der Geschwulst bestehen nur sehr wenig kleine Colloidklumpen, man findet sie nur bei sehr sorgfältigem Untersuchen mit starker Vergrößerung. Interessant ist der Befund kleiner Colloidtropfen auch im Lumen der Kapillaren.

Zusammenfassung:

Es handelt sich um eine Geschwulst der Sella turcica, sie ist von einer dünnen Kapsel umgeben, und enthält zwei innerhalb derselben liegende Abteilungen, die kleinere entspricht in ihrem Bau dem nervösen Abschnitt der Hypophysis, die größere dem drüsigen Abschnitt derselben. Die Neubildung bestand aber ausschließlich aus gewucherten Zellen dieses zweiten Abschnittes. Ihr Parenchym konnte man wieder in drei konzentrisch angeordnete Unterabschnitte zerlegen, von

denen einer allmählich ohne scharfe Grenze in den anderen überging: 1. eine subcapsuläre Zone vom Bau des vorderen Lappens der Hypophysis, 2. eine intermediäre Zone von adenomatösem Bau mit reichlichen Zellneubildungen, die ein zentrales Blutgefäß mantelförmig umgaben, 3. eine innere oder zentrale Zone, die den größten Teil des ganzen Tumors bildete, sie hatte keine regelmäßige bestimmte Anordnung ihrer reichlich vorhandenen üppig gewucherten Elemente, die das Stützgewebe bedeutend an Ausdehnung übertrafen.

Die chromophilen Zellen von der Art der funktionierenden waren sehr spärlich und nur in der subcapsulären Schicht zu finden. Die Modifikation der Bendaschen Methode, die ich seit einiger Zeit zur Untersuchung der Hypophysis anwende, gelang deutlich nur an wenigen an der Peripherie des Tumors gelegenen Zellen, sowie an zwei oder drei kleinen Nestern vor der Neubildung, welche den charakteristischen Bau der Markschicht aufwiesen.

Die Neubildung besaß größtenteils die Charaktere der sogenannten Struma hypophysaria adenomatosa, aber der Befund an neugebildeten Zellen in ihrem Zentrum, die das Stroma vollständig in den Hintergrund drängten, und nicht zum wenigsten die beachtenswerte Menge von Riesenzellen ließ an eine baldige Umwandlung in ein Adenokarzinom denken.

Darf man nun wegen des fast vollständigen Fehlens chromophiler Zellen im Tumor überhaupt nicht mehr an eine gesteigerte Funktion der Hypophysis in diesem Falle glauben? Ich möchte mich nicht zu der Ansicht Bleibtreus[29] bekennen, welcher ohne Reserve und meiner Meinung nach paradox von einer Hypophysisstruma mit Verminderung der inneren Sekretion der Drüse spricht.

Die große Armut an chromophilen Zellen zeigt meiner Ansicht nach nur an, daß im besonderen Falle keine Steigerung der Funktion besteht, sie kann aber nicht in hinreichend überzeugender Weise die Möglichkeit eines gewissen Grades von gesteigerter Funktion ausschließen wegen der von mir eingangs erörterten Gründe, es besteht immerhin die Möglichkeit, daß die anatomischen Grundlagen gewisser Zelltätigkeitsphasen

mit den uns gegenwärtig zur Verfügung stehenden technischen Hilfsmitteln nicht wahrgenommen werden können.

Der Befund des Tumors im Falle Bassanello wird darum nicht weniger interessant, wenn man erwägt, daß er zu der Kategorie blaßzelliger adenomatöser Strumen gerechnet werden kann (Carbone[30], Cesaris Demel[31], Parodi[32]), welche bei nicht-akromegalischen Individuen gefunden worden sind.

Dagegen glauben andere Autoren (Tamburini, Benda), daß die Akromegalie jedesmal, wenigstens in ihrem Höhestadium (Tamburini) mit einer Struma der Hypophysis verbunden ist, die ausschließlich oder wenigstens sehr reichlich stark funktionierende Zellen (chromophile) enthält.

Sicher hängt von dem vorliegenden Fall die prinzipielle Lösung der Frage vom Hyperpituitarismus ab, es ist gezeigt, wie Hypophysistumoren von fast gleichem Bau bald bei akromegalischen, bald bei nicht-akromegalischen Personen vorhanden sein können. Unter solchen Umständen darf man nicht in einen Hypophysistumor das genetische Zentrum der Akromegalie verlegen wollen.

Ein ebenso schwerer Schlag würde gegen die Theorie des Hyperpituitarismus die Entdeckung eines Falles sein von Hypophysisstruma mit vielen Chromophilen ohne Akromegalie.

Ich sehe mich daher plötzlich vor die Frage gestellt: gibt es bis heute in der medizinischen Literatur einen derartigen Fall? Bevor ich meine Resultate in diesem Sinne auslege, bevor ich ähnliche die Histiogenese der Hypophysistumoren betreffende Fragen berühre, und ehe ich einige Auffälligkeiten erkläre, welche im Falle Bassanello nicht sofort mit der Diagnose Struma adenomatosa in Einklang zu stehen schienen, will ich zur Besprechung des zweiten Falles übergehen.

II.
Cystische Umwandlung eines Hypophysistumors bei Akromegalie.

Es betraf dieser Fall (s. Fig. A, Taf. V) eine 57jährige Frau, Ponchia auf der inneren Abteilung des Bürgerspitals zu Padua, ich konnte sie einige Zeit während ihres Leidens beobachten, am 2. Mai 1906 machte ich dann im Pathologischen Institut die Sektion.

Die Krankengeschichte ist wegen einiger Zwischenfälle interessant, welche, wenn auch unter einer gewissen Reserve, noch während des Lebens die Neubildung der Hypophysis in Beziehung bringen konnten mit den bleibenden akromegalischen Veränderungen. Eine lebhafte Debatte entspann sich zwischen denen, welche die Kranke von Anfang an beobachten und mit untrüglicher Sicherheit die Reihenfolge der verschiedenen Deformitäten auf Grund der intercurrenten Ereignisse feststellen konnten.

Die Frau, welche erblich nicht belastet ist, hat sechs ganz gesunde Geschwister. Mit 27 Jahren trat plötzlich die Menopause ein, nachdem 12 Jahre lang die Menses stets regelmäßig sich eingestellt hatten. Damit begann eine lange Periode von Krankheiten, sie erinnert sich, daß seitdem ihr Gesicht sich allmählich vergrößert hätte und durch Größenzunahme und starkes Hervortreten der Nase und Unterlippe einen ganz fremden Ausdruck bekommen hätte. Im Alter von 34 Jahren, also 7 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome, stellten sich Kopfschmerzen ein ohne festen Sitz, später Ohrensausen, leichte Trübung beim Sehen, Herzklopfen und ein Gefühl allgemeiner Schwäche. Als sie im Dezember 1904, 56jährig, zum erstenmal ins Hospital kam, fielen die Linien in ihrem Gesicht, die Vergrößerung der Hände und Füße, worauf sie kein Gewicht zu legen schien, den Ärzten so sehr auf, daß die Diagnose Akromegalie sofort gestellt wurde.

Besonders interessant ist, daß die Menstruation vom 46. bis 48. Jahre wieder auftrat, dann für immer fortblieb, in diesen zwei Jahren war der Verlauf ein ziemlich regelmäßiger; indessen ging die Deformität des Gesichts und der Glieder ruhig langsam weiter, ebenso blieb der Kopfschmerz viele Jahre hindurch bestehen.

Von Dezember 1904 bis Mai 1906 brachte sie in drei Abschnitten, die durch längere Zwischenräume getrennt waren, im Hospital zu, sie zeigte, abgesehen von den äußeren Körperveränderungen der Akromegalie, die Symptome der insuffizienten Herztätigkeit bei Degeneration des Myokards: Arythmie, Asystolie, Dyspnoe, Oedeme und zuletzt Albuminurie, leichte Hämaturie. Nylanders Reagens ließ im Urin auch Spuren von Zucker erkennen.

Am 1. Mai 1906 trat bei allgemeiner Wassersucht der Tod ein, die Sektion wurde 29 Stunden darauf ausgeführt und ergab folgenden Befund:

Gut erhaltener Leichnam von geringer Körpergröße (140 cm) mit starkem Ödem der unteren Extremitäten und äußeren Genitalien, geringerem der oberen Extremitäten und des Gesichts. Haut der Genitalien und am Anus stark gerötet. Innenfläche der großen Labien bläulich. Die Bauchdecken sind schlaff, vorn unten sieht man in der Haut zahlreiche alte Striae. Palpation an dieser Stelle zeigt Fluktuation. Infolge einer linksseitigen Kyphoskoliose des Halsbrustteils der Wirbelsäule ist die Körpergröße verringert, es folgt daraus eine Verschiebung des Sternums nach rechts und ein winkliges Hervortreten desselben und der Rippenansätze.

In die Augen springend sind vor allem die Veränderungen der Hände, der Füße, des Kopfes; hier ist das Verhältnis zwischen Gesicht und Schädel fast umgekehrt, der Schädel ist klein, in jeder Richtung, das Gesicht groß, vorspringend, riesenhaft, wahrhaft monstruös. Nase sehr lang, etwas nach links stehend, fleischig, mit Flügeln und Spitze, die in keinem proportionalen Verhältnis zur Nasenwurzel stehen. Die Nasolabialfalten sind tief, wie bei einem zum Lachen verzogenen Ausdruck; Mund halb offen, Lippen dick, vorspringend, lassen im Munde eine besonders breite dicke Zunge erkennen (siehe weiter unten), die Unterlippe hängt herab. Kinn hervorstehend, dick, infolge des prognathen Unterkiefers. Ohrläppchen breit, dick, untere Augenlider oedematös geschwollen. Kein Exophthalmus.

Hände und Füße zeigen eine solche Verdickung der Haut, wie man sie bei Akromegalie zu sehen gewohnt ist. Finger dick, kurz, wurstförmig, ohne trommelschlägel- oder klauenförmige Endphalangen, wie man sie bei der sogen. Arthropathia hypertrophica pneumica (Marie) antrifft, einer oft mit Akromegalie zusammengeworfenen Krankheit; Handteller und Fußsohlen groß und breit, Hand- und Fußrücken dick, oedematös, das Oedem erstreckt sich bis zu den Hand- und Knochengelenken.

Infolge der Rückgratsverkrümmung erscheinen die Glieder auffallend lang im Vergleich zur Körpergröße.

Hand- und Fußmessungen auf der rechten Seite ergeben folgende Zahlen:

Länge der Hand 170 mm, größte Breite zwischen Daumenballen und Hypothenar 120 mm, Umfang an den Metacarpalköpfen 230 mm, Umfang des Mittelfingers an der Wurzel 85 mm.

Länge des Fußes 240 mm, Breite in der Höhe der Metacarpo-phalangeal-Gelenke 120 mm, Umfang in der Mitte des Fußes 280 mm, größter Umfang der großen Zehe 115 mm.

Schädel klein, Umfang 515 mm mit den Haaren und 490 ohne Weichteile. Typus dolichocephal. Stirnbein abgeplattet und nach hinten fliehend, Schädeldach dünn, leicht, mit tiefen Meningealfurchen und deutlichen Impressiones digitatae, besonders innen am Stirnbein. Zahlreiche atrophische dünne Stellen finden sich neben der Pfeilnaht infolge reich entwickelter Pacchionischer Granulationen.

Dura mater und Konvexität des Gehirns ohne Besonderheiten. Bei der Herausnahme des Gehirns sieht man schwere Veränderungen in der Gegend der Sella turcica; sie ist so weit, daß sie eine große Nuß bequem aufnehmen kann. Lamina quadrilatera des Keilbeins verdünnt und an der Basis durch Knochenusur in Stücke zerteilt. Das Dach der Grube ist erniedrigt und bekleidet mit einer gelatinösen, transparenten Substanz, welche großenteils von dem dort liegenden Tuber cinereum gebildet wird. Der Inhalt der Gewebe ist in eine große Cyste mit serösem fadenziehenden, ziemlich klaren Inhalt umgewandelt. Die Wände der Sella sind unregelmäßig höckerig, hier und da durch Vertiefungen, die sich z. T. in

kurze Kanäle fortsetzen, ausgehöhlt, zum größten Teil mit graurötlichem Gewebe bedeckt, das, nicht gleich dick an allen Stellen, auch in die kleinen Kanäle hineingeht, welche sich vom Grunde der Grube zu den Keilbeinzellen hin erstrecken. Dieses erweichte Gewebe, das an einigen Stellen fast breiartig ist, erinnert in seiner Farbe an den Vorderlappen der Hypophysis; es verdichtet sich an zwei oder drei Stellen zu kleinen fleischartigen Knoten, die höchstens die Größe einer halben Erbse erreichen und eine schwammige Oberfläche haben. Die Carotis interna ist neben der Sella turcica jederseits unten und außen komprimiert. Wenn man von einer leichten Erweiterung des dritten und der Seitenventrikel absieht, und von einigen gelben Flecken an den Gefäßen des Circulus Willisii, so bleibt keine andere erwähnenswerte Gehirnveränderung übrig.

Zunge, sehr dick und breit, wiegt 90 g, auch der weiche Gaumen und die Gaumenbögen sind sehr groß, weich, Larynx und Trachea mit fast vollständig verkalkten Knorpeln. Schilddrüse wiegt 105 g, ist strumös, enthält viele, z. T. mit Colloid, z. T. mit einer fadenziehenden, schwärzlichen Substanz gefüllte Cysten, letztere erweisen sich als Colloidcysten mit Blut gemischt, das vor einiger Zeit extravasiert ist. Man findet auf dem Durchschnitt in der Schilddrüse zwei bis drei Herde mit Kalkablagerung, die mit nodulären Inseln einfach hyperplastischen Gewebes durchsetzt sind.

In der Bauchhöhle geringe Menge seröser Flüssigkeit.

Herz: cor bovinum, etwas nach links verlagert, in Diastole, wiegt 590 g. Exzentrische Hypertrophie der Ventrikel, Klappen und dazu gehörige Einrichtungen intakt.

Lungen: vollständig mit der Brustwand und mit dem Zwerchfell verwachsen, emphysematös und oedematös.

Milz und Leber: cyanotisch induriert. Nieren groß, derb, mit speckigglänzender Rindensubstanz, ungleiche Oberfläche infolge vieler trichterförmiger Vertiefungen, die von bräunlicher Farbe aus alten hämorrhagischen Infarcten entstanden sind. Marksubstanz stark cyanotisch. Fibröse Kapsel an einzelnen Stellen der Rinde fest anhaftend.

In der linken Nebenniere finden sich in der Rinde zwei knotige schwefelgelbe hyperplastische Herde, rechts nichts, beide Nebennieren haben normale Größe.

Harnblase und innere Geschlechtsorgane normal, desgl. die Speiseröhre. Aorta mit wenigen gelben Intimaflecken am Arcus. Rückenmark ohne Veränderungen, ebenso die Hirn- und Spinalnerven, desgl. die Nerven und Ganglien des Sympathicus. Muskeln des Stammes und der Glieder schlaff, oedematös, von rotbrauner Farbe.

Gelenke ohne entzündliche Veränderungen, Synovia reichlich, klar, Synovialzotten nirgends verdickt oder hyperämisch. An einigen Gelenkköpfen finden sich leichte hakenförmige Usuren des Knorpels.

Diagnose: Akromegalie. Cystische Degeneration eines großen Hypophysistumors mit starker Erweiterung der Sella

turcica und Usur ihrer Wände. Mäßige Schilddrüsenhyperplasie mit Verkalkung. Herzmuskelhypertrophie. Chronische Nephritis. Anasarka.

Auch bei diesem zweiten Fall untersuchte ich hauptsächlich die Organe, die nach Ansicht der Autoren in irgendwelcher Beziehung zur Akromegalie stehen: die Reste der Neubildung aus der Sella turcica, die sympathischen Ganglien und Nerven sowie das Rückenmark. Die Resultate waren von denen des ersten Falles ganz abweichend. Während dort das Rückenmark intakt war, bestand hier eine Sklerose mäßigen Grades an den Hintersträngen, verbunden mit variköser Atrophie und fettiger Degeneration vieler Achsencylinder und der übrig gebliebenen Myelinscheiden, eine leichte Sklerose betraf auch die äußere Randzone Lissauers, ungefähr in der Halsanschwellung, in Gemeinschaft mit kleinen hämorrhagischen Infarcten neben den Blutgefäßen der Hinterhörner und grauen Kommissur. Dagegen fand ich hier in den sympathischen Hals- und retroperitonäal gelegenen Ganglien sowie in dem retrocarotischen Nervengeflecht keinerlei Veränderungen.

Ich verzichte auf die ausführliche Aufzählung aller Organe (Muskeln, Herz, Nieren, Milz, Leber, Schilddrüse, mehrere Cerebrospinal-Nerven) und gehe gleich zur Beschreibung des Befundes der Tumorreste über, welche das meiste Interesse für uns hat:

Drei bis vier Stücke wurden nach Benda in Formol-Chromsäure fixiert, und um die Chromophilen nachweisen zu können nach der von mir angegebenen Modifikation gefärbt. In vielen Punkten erinnerte die Struktur dieses zweiten Tumors an die des vorigen Falles, handelte es sich aber um entsprechende Randpartien der Geschwulst, so konnte man hier nicht, wie im vorigen Falle, die Entwicklung des Tumors, vom Zentrum aus gegen die Peripherie vorschreitend, schrittweise verfolgen, weil das Zentrum, vielleicht ganz atypisch, vollständig zerstört war.

In einem der Stücke fand sich ein Rest einer derben Bindegewebskapsel außen gegen die Wandung der Sella turcica angrenzend, es handelte sich um eine dichte Lage fibrillären Gewebes mit wenigen spindeligen Kernen. Es war aber keine

eigentliche nach außen abschließende Kapsel, weil sich auch nach außen von den fibrillären Zügen noch Geschwulstmassen fanden.

Das Geschwulstgewebe bestand, auch in den Stücken, wo man keine Kapsel sah, aus einem feinen Flechtwerk anastomosierender Fasern, welches rundliche elliptische oder polygonale Lücken von verschiedener Größe umfaßte. In der Nähe der Kapsel standen die Löcher mit ihrer Längsachse dieser meist parallel, so daß man an einen Druck der Geschwulst gegen die Wand der Sella turcica während des Wachstums denken kann. Das gleiche konnte im vorigen Falle bestätigt werden, die Ursache dafür liegt vielleicht in folgenden zwei Momenten:

I. In der zentrifugalen Entwicklung der Neubildung, deren Zellen auf die Randzone, die immer mehr nach außen rückt, einen je nach der Intensität ihrer Vermehrung stärkeren oder geringeren Druck ausüben. Die innen gelegenen Teile des Tumors im Falle Bassanello waren sehr weich wegen der vielen Zellen und zeigten bei mikroskopischer Untersuchung deutliche Zeichen bedeutender Wucherung, was man im zweiten Falle wegen der cystischen Erweichung im Zentrum der Geschwulst nicht sehen konnte.

II. In dem mehr oder weniger starken Druck, den der Liquor cerebrospinalis, besonders deutlich im zweiten Falle, auf die Reste der Geschwulst ausübte, er füllte das Lumen des Infundibulum und Tuber cinereum und die durch das Zugrundegehen der Geschwulst gebildete Höhle in der Sella turcica.

Die Löcher der mehr nach innen gelegenen Abschnitte der Geschwulst hatten dagegen keine bestimmte Lagerung. Die oberflächlichen Bindegewebsknötchen enthielten sehr feine Gefäße, die etwas erweitert und mit Blut gefüllt waren.

Die Zellen in den Alveolen waren von epithelialem Charakter, meist rundlich, 10—25 μ groß, mit 1—4 Kernen versehen, die größten glichen den Riesenzellen des vorigen Falles, ohne aber ihre volle Größe oder ihren Kernreichtum ganz zu erreichen; die mittleren und kleinen zeigten die gewöhnlichen Eigenschaften der Hypophysiszellen.

Die Zellen waren regellos gelagert, nur selten fanden sich einige längere, cylindrisch zugespitzte auf der gleichsam eine

Basalmembran darstellenden Alveolarwand aufsitzend, nach Art eines Cylinderepithels dicht nebeneinander stehend; nur an zwei oder drei Stellen des Präparates konnte man diese Anordnung feststellen.

Die Zellen verlieren oft im Zentrum der Alveolen ihre Individualität, sie verklumpen derart miteinander, daß sie, indem die Grenzen verschwinden, einen Protoplasmahaufen mit vielen Kernen bilden.

Die genauere Untersuchung der Zellen ergab folgendes:

In einigen Alveolen haben die kleinen runden einkernigen blassen als Hauptzellen bekannten Elemente die Oberhand, in anderen gibt es blasse Zellen, granulierte Zellen von wechselnder Größe und ziemlich große amphophile Zellen (Benda) untereinander gemischt, endlich finden sich einige Alveolen, die nur mit Chromophilen gefüllt sind. Letztere herrschen an vielen Stellen vor und lassen nach der von mir angegebenen Färbung Herde von leuchtend roter Farbe erkennen. Die großen multinucleären Zellen sind meist durch reichliche fuchsinophile Granulationen ausgezeichnet.

Das Protoplasma der Zellen zeigt im zweiten Fall viele Vakuolen, auch in den chromophilen Zellen. Vielleicht sind nicht alle Vacuolen als Ausdruck einer Fettextraktion durch die histologischen Reagentien aufzufassen (Sekretionsvacuolen?), wenn auch die Verfettung der Zellen des vorderen Lappens bei alten Leuten physiologisch immer vorkommt.

Colloidklumpen liegen an einzelnen Stellen von Zellen umgeben im Zentrum der Alveolen, ähnlich reagierende Substanzen finden sich in einigen Blutgefäßen, auch homogen, stark das Licht brechend. Sie liegen mit Vorliebe in den Blutgefäßen, deren Zentrum rote Blutkörperchen enthält, an der Wand derselben.

Nicht an allen Orten ist die alveolare Struktur des Gewebes deutlich zu erkennen, es gibt Gesichtsfelder, in denen man nicht Stützgewebe und kurze Bindegewebsbündel und gerüstlose kleine Zellhaufen voneinander abgrenzen kann. Es erinnern solche Stellen an den Tumor Bassanello, wo derartige amorphe oder feinkörnige Protoplasmamassen zwischen den Zellen sich reichlich finden ließen. Man findet auch größere

Ein Hauptpunkt, welcher aufgehellt werden muß, ist die Beantwortung der Frage nach der Zeit, in welcher das Zentrum des Tumors erweicht ist; zur Theorie des Hyperpituitarismus ist das natürlich von größter Wichtigkeit.

Es ist das hier nicht der einzige cystische Hypophysistumor, bei welchem Akromegalie gefunden wurde, Duchesneau[35] z. B. beschrieb einen Fall, bei dem sich im Innern ein mit weinfarbener Flüssigkeit gefüllter Hohlraum fand; Linsmayer[36] hatte einen zentralen Erweichungsherd, der Tumor war sicher auf dem Wege cystischer Entartung, auch der Fall von Fratnich[37] zeigte cystischen Charakter. Wem die ausgesprochene Weichheit im Zentrum der Hypophysisstrumen bekannt ist (vgl. den Fall Bassanello), dem wird der Befund der cystischen Metamorphose nicht wunderbar erscheinen. Die Autoren haben aber mit Unrecht die hypophysiprive Theorie der Akromegalie als in Geltung stehend angenommen. Diese Theorie würde noch in Geltung sein, wenn auch nicht allgemein, wenn man in jedem Falle in der Geschwulst eine vorzeitige regressive Metamorphose hätte finden können, welche schon lange vor dem Tode die Funktion der Drüse beeinträchtigt hätte.

Darf man nun die Akromegalie des Falles Ponchia zu diesen Fällen zählen? Welche Anhaltspunkte stehen uns zur Verfügung, um uns in eine so brennende Frage hineinzumischen?

Zwei Punkte sind entscheidend für die unvoreingenommene Beantwortung dieser Frage, die anatomische Untersuchung, welche von dem makro- und mikroskopischen Aussehen der Überbleibsel der Geschwulst abhängig ist, von dem Zustand der Höhlenwandung und eventuell von dem Höhleninhalt, und zweitens die klinischen Erscheinungen, welche man direkt mechanisch auf den Hypophysistumor zurückführt (Kopfschmerz, Hemianopsia bitemporalis, Strabismus). Von dem biochemischen Einfluß der Geschwulst will ich nicht sprechen, weil unsere Vorstellungen über die innere Sekretion der Hypophysis noch sehr unbestimmte sind.

Im Falle Ponchia läßt sich von der anatomischen Seite wenig machen. Ich kann nur sagen, die mikroskopischen Präparate ließen auch nicht annähernd entscheiden, von wo der

zentrale Zerstörungsprozeß hätte ausgehen können, makroskopisch hatte man überall den Eindruck, als ob die Zerstörung vor langer Zeit Platz gegriffen und allmählich weiter sich verbreitet hätte, denn man sah das Tuber cinereum fest mit dem Diaphragma der Hypophysis zusammenhängen und fest mit ihm verbunden nach dem Grunde der Sella turcica vorstehen; man fand die Flüssigkeit ziemlich klar, fadenziehend, ohne korpuskuläre Elemente und frei von Blut, endlich waren die Wandungen der Geschwulsthöhle an einigen Stellen glatt, wie mit einer dünnen Membran ausgekleidet.

Die klinischen Daten sind ebensowenig ergiebig. Da weder Hemianopsie noch Strabismus bestanden hatte, so konnte man auch nicht aus dem Aufhören dieser Symptome auf einen Zeitpunkt schließen, wann der Druck des Tumors auf das Chiasma und die motorischen Nerven des Bulbus hätte nachgelassen haben können. Der Kopfschmerz lag sieben Jahre zurück, als die Menses aufhörten und die ersten Zeichen der Akromegalie, Schwellung der Unterlippe und Nase, sich eingestellt hatten, welche die Patientin fast bis zum letzten Lebenstage quälten.

Ein Symptom besteht jedoch, dem wir einen gewissen Wert beimessen müssen, das ist das Wiederauftreten der Menses und ihr regelmäßiger Verlauf bis zu der Zeit, in welcher der größte Teil der Frauen physiologisch in die Menopause tritt (48 Jahre). Ich glaube nicht, darin nur eine Erscheinung gestörter Geschlechtsdrüsentätigkeit sehen zu sollen. Es ist bekannt, daß im klinischen Gebäude der Akromegalie das Aufhören der Menstruation eine wichtige Rolle spielt, es wird von den meisten Autoren für eine prodromale Erscheinung der Krankheit gehalten, wenn auch noch zu erklären bliebe, welcher Zusammenhang zwischen dem Aufhören der Menses und der Entwicklung der Gehirngeschwulst besteht und ob wirklich eine gesetzmäßige Reziprozität zwischen beiden Phänomenen besteht. Indem es sich hier um einen intracraniellen Tumor handelt, welcher zu einer bestimmten Lebenszeit in seiner Größe zurückgegangen ist, so wird die Hypothese sehr gestützt, daß die Rückbildung wirklich in der Zeit, also elf Jahre vor dem Tode, erfolgt sei, in welcher die Menses ihren

regelmäßigen Verlauf wieder aufgenommen haben. Während die durch die Anwesenheit des Tumors bedingten Symptome gestörter Hirntätigkeit allmählich wieder verschwanden, um einem relativ intakten Zustande Platz zu machen, müßte man das Wiedereinsetzen der Menstruation als Zeichen allgemeinen Wohlbefindens ansehen.

Diese Annahme hat um so mehr Wahrscheinlichkeit für sich, als sie gestattet, die Frage nach der Bedeutung der Hypophysisgeschwulst als des genetischen Zentrums der Akromegalie anzuschneiden und sie zu lösen, indem wir uns, wenn auch mit Reserve, gegen die Theorie des Hyperpituitarismus erklären, besonders deswegen, weil die bleibenden Zeichen der Akromegalie im Falle Ponchia weder zurückgingen, noch sich in den letzten elf Jahren in ihrem Fortschreiten änderten.

Auch in den letzten Wochen des Lebens schienen sich Nase, Unterkiefer und Lippe der Kranken noch von Tag zu Tag zu vergrößern, obwohl, wie die Sektion zeigte, nur noch Reste funktionierender Substanz von dem Tumor übrig geblieben waren.

* * *

Schon bei dem Falle Bassanello habe ich erwähnt, über mehrere aus den letzten Jahren stammende Daten zu verfügen, in denen auf Grund pathologisch anatomischer Studien sich gewichtige Bedenken gegen die hypophysäre Theorie der Akromegalie erheben und mit meiner ersten Publikation übereinstimmen, daß die Akromegalie nicht als Folge einer Hypophysisaffektion aufzufassen ist, sondern daß die letztere nur die Rolle eines Symptoms bei der Krankheit spielt und weiter nichts. Bei der Häufigkeit dieses Symptoms dürfte es angebracht sein, mit Arnold (Dieses Archiv, Bd. 135, 1894) von einer „pituitaren Form der Akromegalie“ zu sprechen, weil in den Fällen, in welchen ein Hypophysistumor vorhanden ist, dieser dem klinischen Bilde einen besonderen Ausdruck zu geben vermag.

Wir haben nun drei Reihen von Beobachtungen zu unsrer Verfügung, welche alle darauf hinauslaufen, meine Anschauung zur Geltung zu bringen:

I. neue und gut untersuchte Akromegaliefälle ohne Hypophysistumor,

II. Struma adenomatosa der Hypophysis, frei von chromophilen Zellen und trotzdem mit Akromegalie verbunden,

III. einfache oder adenomatöse Strumen der Hypophysis, reich an chromophilen Zellen und ohne Akromegalie.

Diese vollständigen und pathologisch-anatomisch hinreichend gestützten Untersuchungen sind zur gleichen Zeit wie unsere Fälle erhoben worden, zu einer Zeit, als die Frage nach der hypophysären Theorie der Akromegalie schon deutlich aufgeworfen war: sie sind mit den modernen technischen Methoden und mit modernen diagnostischen Hilfsmitteln ausgeführt, deswegen haben sie Anspruch auf höchste Gewissenhaftigkeit.

Zur ersten Gruppe gehören die Fälle von Israel, Huchard und Launois, Bleibtreu, Lewis, Widal, Roy und Froin.

Israel fand bei dem auch von Virchow[38] unter dessen fünf Skeletten untersuchten Fall Kauerauf weder eine Erweiterung der Sella noch eine Vergrößerung der Hypophysis. Für die Sella gibt er folgende Masse an: Durchmesser von vorn nach hinten 13 mm, von rechts nach links 25 mm, vertikal 8 mm. Die geringe Vergrößerung des transversalen Durchmessers (genommen zwischen den beiden Processus clinoidei) kann nicht als Ausdruck einer pathologischen Veränderung aufgefaßt werden, wenn man sich die unter normalen Verhältnissen bestehenden Differenzen dieses Durchmessers gewärtig hält, Zander[39] sieht bei 50 Schädelmessungen Schwankungen zwischen 11—22 mm. Die Hypophysis mißt bei Israel: sagittal 11 mm, transversal 9 mm, vertikal 6 mm, Gewicht 720 mg, alles Zahlen, die sich nicht von normalen Mittelwerten entfernen. Bei 170 Messungen an Hypophysen in Fällen von Infektionskrankheiten oder bei allgemeinen Ernährungsstörungen (Anämie, Ikterus, Urämie) fand ich etwa ein Viertel, bei denen das Gewicht höher war als 720 mg, ohne daß dabei irgendwelche akromegalischen Veränderungen bestanden hätten, nicht einmal beginnende!

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte die Hypophysis des Akromegalen Kauerauf normale Verhältnisse, auch die

chromophilen Zellen des Vorderlappens waren nicht deutlich vermehrt, eine Überfunktion des Drüsengewebes bestand also nicht.

Der zweite Fall, der für die Unabhängigkeit der Akromegalie von der Hypophysisveränderung spricht, ist der von Huchard und Launois[40] beschriebene, der einen 60jährigen akromegalischen Riesen betrifft.

Die Sella turcica war etwas weiter als in dem Israelschen Falle und die Hypophysis ein bischen größer, die angegebenen Zahlen sind: transversaler Durchmesser der Sella 27 mm, sagittaler 19 mm (Woods Hutchinson[41] fand, daß letzterer unter normalen Verhältnissen 15 mm erreichen kann), das Gewicht der Hypophysis betrug 800 mg. Der Drüsenteil, d. h. der sezernierende Anteil, hatte sich retrahiert und nahm nicht mehr als ein Drittel des ganzen Organs ein. Mikroskopisch konnten in ihm reichlich cyanophile Zellen nachgewiesen werden.

Abgesehen davon, daß der größte Teil der Autoren den eosinophilen Zellen die bedeutendste Tätigkeit beilegt, scheint mir, daß Huchard und Launois sich zu sehr der Theorie des Hyperpituitarismus in die Arme geworfen haben; sie wollten ihr auf jeden Fall Geltung verschaffen und haben dabei übersehen, daß es sich hier nicht nur um Akromegalie handelte, sondern daß hier ein ganz und gar riesenhafter Körper vorhanden war, bei dem alle Organe entsprechend vergrößert gefunden wurden. Alles in allem ist der Fall von Huchard und Launois gegen die hypophysäre Theorie der Akromegalie zu verwerten, auch deswegen, weil bei einem Riesen die Vergrößerung der Hypophysis (unter der Annahme, daß sie für das Wachstum des Skelettes wirklich eine Rolle spielt) von Jugend an begonnen haben würde, seit der Zeit, in welcher die Epiphysenknorpel der langen Röhrenknochen noch nicht mit Kalk durchsetzt sind.

Viele Jahre müßte nun die Hypophysis als Sitz der folgenden schweren Veränderungen gewirkt haben! Und dabei fand sich bei der Sektion nur eine wenig über das normale Maß hinausgehende Drüse.

Die dritte meine Anschauung stützende Arbeit ist die von Bleibtreu (a. a. O.), er berichtet von einem 21 Jahre alten an Lungentuberkulose gestorbenen Riesen mit charakteristischer

Vergrößerung der Hände, der Füße und des Gesichtes, Zeichen einer mit dem Riesenwachstum verbundenen beginnenden Akromegalie. Bei der Sektion fand sich weder eine Erweiterung der Sella turcica noch eine Vergrößerung der Hypophysis. Die Höhle der Sella war noch mit einer gelblichen derberen Substanz gefüllt, welche Ribbert als derbes Bindegewebe mit viel Blutpigment zwischen den Fasern erkannte. Von dem glandulären Lappen der Drüse, dem Sitz der alten Blutung, war nicht mehr als ein 1 mm dickes Gewebe übrig geblieben, im übrigen betrug der Durchmesser der Sella turcica nur 14 mm, also weniger als bei Erwachsenen normal gefunden wird. Man konnte auch nicht annehmen, daß in früherer Zeit die Drüse größer gewesen sei, weil das Fassungsvermögen der Sella turcica nicht das normale übertraf.

Der vierte für meine Auffassung günstige Fall ist der von Lewis über einen 41 Jahre alten Mann mit beginnender Akromegalie, der bei der Sektion eine normale Hypophysis zeigte, die in einer normal großen Sella turcica lag. Der Autor fand jedoch bei mikroskopischer Untersuchung eine Vermehrung der chromophilen Zellen im Vorderlappen und teilt deswegen die Ansicht der Anhänger des Hyperpituitarismus.

Wer sich ein bischen in das Studium der menschlichen Hypophysis vertieft hat, dem scheinen die Schlußfolgerungen Lewis nicht stichhaltig. Das Studium der allgemeinen Krankheitsursachen, welche die Funktion der Hypophysis etwas steigern können, ohne gerade eine Hypertrophie der Drüse herbeizuführen (Infektionskrankheiten, Autointoxikationen) ist noch großenteils zu vollenden. Ich glaube übrigens auf Grund persönlicher Erfahrungen, daß die Fälle beginnender Akromegalie nach Art des Lewisschen Falles sich ins ungemessene vermehren würden, wenn man zur Bestimmung der Akromegalie eine Vermehrung der chromophilen Zellen ohne Vergrößerung der Hypophysis für genügend hielte. Ich nehme lieber, wie auch Vassale (a. a. O.), an, daß die beginnende Akromegalie noch keine Hypertrophie aufweist, weil eine ziemlich lange Zeit schon notwendig ist, um die Drüse auf abnorme Reize reagieren zu sehen, wie sie infolge der Stoffwechseländerung im Gefolge der Akromegalie auftreten.

Die letzte hierher gehörige Publikation ist die von Widal, Roy und Froin[43], welche bei einem typischen Akromegaliker von 66 Jahren die Hypophysis von kleinen Colloidcysten durchsetzt fanden, ihr Gewicht betrug 850 mg, die Sella turcica war normal weit. Mikroskopisch wurde hier eine deutliche Atrophie der Drüsensubstanz mit Sklerose gefunden, und trotzdem ein gewisser Reichtum an chromophilen Zellen im Gewebe.

Ich frage mich, wie man dem Befund einer bedeutenden Chromophilie der im Innern einer sklerotischen Hypophysis verbliebenen Zellen pathologisch-physiologischen Einfluß zuerteilen kann, nachdem ich[44] gezeigt habe, daß in solchen Fällen der Befund der Ausdruck des Gleichgewichts ist, um Zellen zu ersetzen und neuzubilden, wie können da Widal, Roy und Froin schließen, daß die Akromegalie eine Folge der Hypophysisveränderung ist! Der fragliche Fall erinnert an jenen alten aber darum nicht weniger lehrreichen von Bonardi (a. a. O.), bei welchem die Hypophysis im Zustande einer vorgeschrittenen Sklerose mit Kalkablagerung sich befand bei einem Manne, der die körperlichen Veränderungen der Akromegalie zeigte.

In beiden Fällen hat die Hypophysis wohl nicht auf den Einfluß des abnormen Stoffwechsels reagieren können, weil sie sich schon im Zustande der Sklerose befand, bevor die Akromegalie sich zu entwickeln begann. Trotzdem nun also die Reaktion der Drüse und ihre Überfunktion fehlte, hat die Akromegalie dennoch ihren perniciösen Verlauf genommen.

Die zweite Gruppe von Beobachtungen gegen die hypophysäre Theorie würde von den Fällen adenomatöser Hypophysisstruma gebildet werden, wo trotz der Akromegalie, die dabei besteht, das strumöse Gewebe keine chromophilen Zellen enthält, d. h. frei ist von spezifisch funktionierenden Hypophysiszellen.

Ich zähle hierzu (außer meinem ersten Fall Bassanello) die Beobachtung von Modena[45], an einem Mann, der gleichzeitig an Akromegalie und Myxödem litt, zwei nicht selten an derselben Person gefundenen Krankheiten.

Die Hypophysis war hier hühnereigroß, zeigte aber nach Vassale mit Hämatoxylin-Orange gefärbt, keine Spur chromo-

philer Zellen, trotzdem viele Stellen untersucht wurden. Der Autor schließt daraus, daß es sich wohl um eine anfangs einfache, in der letzten Zeit adenomatös umgewandelte Hyperplasie der Drüse handelte. Bekannt ist nun aber, daß eine solche Metamorphose nicht ausreicht, um in der ganzen Neubildung die Spuren der spezifischen Zelltätigkeit zu unterdrücken; das hat Eiselsberg[46] an der in ein Adenokarzinom umgewandelten Thyreoidea gezeigt, wo er mit Colloid gefüllte Stränge fand, dasselbe wies Schmidt[47] an Leberadenomen nach, er fand Zellen mit reichlicher Gallensekretion, hierher gehören auch die von mir angestellten Untersuchungen über das Adenokarzinom der Hypophysis, im Falle Piziol fand ich chromophile Zellen auch in den Krebsmetastasen. Da scheint es mir wunderlich, daß im Höhestadium der Akromegalie die Zelltätigkeit weniger zum Ausdruck kommen sollte! Entschieden trägt der Fall von Modena zur Theorie des Hyperpituitarismus nicht bei.

Die dritte Reihe von Beobachtungen, die mir hierher zu gehören scheinen, besteht aus solchen Fällen, bei denen einfache oder adenomatöse Strumen ohne Akromegalie vorhanden sind und trotzdem ein großer Reichtum an chromophilen Zellen gefunden wird. Solche Fälle würden deutlich sehen lassen, wie der Organismus Stoffwechseländerungen, die man allgemein als Vorläufer der Akromegalie ansieht, ertragen kann, ohne an bestimmten Teilen des Skelettes und anderer Organe besonders stark zu wachsen, wie er sich darauf beschränkt, mit einer einfachen oder adenomatösen Hyperplasie der Hypophysis darauf zu reagieren. Und wenn man die Hyperplasie als idiopathisch auffassen will, so würden diese Fälle immer wieder beweisen, daß eine solche Neubildung allein nicht zur Herbeiführung einer Akromegalie ausreicht.

In erster Linie gehört hierher der Fall von Zak[48], bei einer 52 Jahre alten Frau, die absolut keine akromegalischen Veränderungen aufwies, fand sich eine pflaumengroße Hypophysisgeschwulst. Mikroskopisch bestand ein dem glandulären Anteil analoger Bau, in den Alveolen eines bindegewebigen Stromas lagen rundliche und polygonale Zellen, mit einem Kern versehen, reich an feingekörntem Protoplasma und intensiv

eosinophil. Demgegenüber zweifele ich nicht, daß es sich hier in der Tat um eine funktionierende Struma gehandelt hat, also um eine einfache Hyperplasie.

Im vergangenen Jahre habe ich einen ähnlichen Fall beobachten können, ich glaube, er ist wert beschrieben zu werden, er gehört in diese Gruppe und zeigt interessante Einzelheiten in seinem Bau.

III.

Struma adenomatosa der Hypophysis mit chromophilen Zellen ohne Akromegalie.

Frau Favaro, 32 Jahre alt, starb am 16. Mai 1905, sie hatte ausgedehnte lupöse Zerstörungen an der Oberlippe und am weichen Gaumen, einen großen subpleuralen Gangränherd an der Basis der rechten Lunge (ab ingestis) und ein schweres Empyem derselben Seite.

Bei der Herausnahme des Gehirns bemerkt man das beträchtliche Volumen der Hypophysis, welche nach oben über das Operculum 1 ½ cm hinausragte und auf das Tuber cinereum und das Chiasma einen leichten Druck ausübte. Die Drüse wog 1,55 g, d. h. bei einer weiblichen Person ungefähr dreimal soviel wie normal; sie war kugelig, weich, grau rötlich, leicht höckerig an der Oberfläche und von einer zarten Kapsel umgeben. Horizontal durchschnitten zeigte sie im Zentrum graugelbliche Farbe mit rötlichen Einsprenkelungen und deutliche Teilung in einen glandulären und in einen nervösen Abschnitt. Vergrößert war hauptsächlich der glanduläre Teil, dessen Randpartie etwas härter als die Mitte war.

Nach Herausnahme der Hypophysis sah man den Grund der Sella turcica von einer feinen, transparenten Knochenlamette gebildet, die aber keine Defekte aufwies, dagegen war die Lamina quadrilatera des Keilbeins usuriert und aus mehreren Stücken bestehend an seiner Basis, wie es in Fällen von beträchtlicher Erweiterung der Sella turcica durch Hypophysenmassen beobachtet wird.

Die Leiche zeigte auch bei sorgfältiger Untersuchung keine Spuren von Akromegalie, auch nicht von beginnender. Die Frau war weder schwanger noch im Puerperium.

Die Hypophysis wurde nach allen Methoden fixiert und gefärbt, die für das Erkennen der Chromophilie gebräuchlich sind, es fand sich mikroskopisch der Zustand einer adenomatösen Hyperplasie des Vorderlappens mit Funktionserhaltung.

Bei schwacher Vergrößerung sieht man, analog dem Falle Bassanello, eine subcapsuläre Rindenzone von ungleicher Breite, im Bau dem glandulären Hypophysisgewebe ähnlich; also nebeneinander liegende verschieden

große Alveolen, die durch bindegewebige Septen getrennt waren und mit regellos liegenden epithelialen Zellen von runder, ovaler oder polygonaler Form gefüllt waren. Die meisten Zellen gehörten zur Kategorie der Chromophilen (nach Flesch). Einige Stellen, besonders die an der Grenze der beiden Lappen gelegenen, waren ausnehmend reich an Chromophilen, so daß sie bei der Färbung mit Fuchsin und Pikrinsäure ein leuchtendes Rot sehen ließen. Die Rindenzone wurde hier an der Grenze so dick, daß sie ein gutes Fünftel von dem hypertrophischen Vorderlappen einnahm. Andere Stellen, besonders am vorderen Abschnitt der Drüse, zeigten chromophile und chromophobe (Haupt-) Zellen gemischt. Im ganzen hatte man den Eindruck, als wenn die Rindenzone und das an der Grenze beider Lappen gelegene Gebiet im Zustande gesteigerter Tätigkeit sich befände. Längs der Grenze beider Lappen sieht man, wie gewöhnlich, kleine Colloidcysten.

Nach innen zu stieß man im glandulären hypertrophischen Lappen auf Herde wahrer epithelialer Hyperplasie, die Alveolen waren da erweitert, kommunizierten teilweise miteinander, die Zellen in ihrem Lumen verloren ihren spezifischen Typus, wurden kleiner, weniger protoplasmareich und nahmen meist runde Formen an. Die Zellen legten sich in großen Massen so dicht aneinander, daß sie sich drückten, ihre Konturen verloren und die bei normalen Hypophysen bekannten Kernhaufen in vergrößertem Maßstabe wiederholten. An diesen Stellen waren die Blutgefäße erweitert und gefüllt.

Das Abweichen vom normalen Typus geschah auch noch in anderer Weise. Vor den erwähnten medullaren Herden fanden sich Stellen (Taf. VI, Fig. 3) mit cylindrisch deformierten Zellen, mit spindelförmigen Zellen, diese stellten sich mit dem einen Ende auf die Alveolarwand, mit dem anderen ragten sie ins Lumen der Alveolen hinein, häufig berührten sich auch die gegenüberliegenden freien Enden der Zellen im Zentrum des Lumens oder legten sich ineinander mit ihrem Gegenüber. Es handelte sich um drüsige Bildungen, die chromophilen Zellen waren hier spärlich, fehlten aber nicht gänzlich. Es wechselten kleine adenomatöse Herde mit einfach strumösen Herden ab, letztere enthielten weite Alveolen mit vielen vergrößerten Hypophysiszellen, die reich an chromophilem Protoplasma waren.

Schließlich bestand das Zentrum des glandulären Lappens aus wenig Stroma und verschieden großen Zellen (10—14 μ), meist von rundlicher oder polygonaler Gestalt, mit mehr oder weniger acidophilem Protoplasma, zu großen Haufen, wie im Zentrum des Tumors Fall Bassanello, vereinigt. Die Stützsubstanz bestand hier hauptsächlich aus sehr weiten Blutgefäßen mit zarten Wandungen, die an einigen Stellen hyalin degeneriert waren. Auf vielen Gefäßen lagen ziemlich hohe Epithelien, mit der einen Schmalseite dem Gefäß wie eine Basalmembran aufsitzend, mit dem anderen Ende frei nach außen radiär wie ein Kranz stehend. Der Kern solcher Zellen ist rund, chromatinreich und an das freie Ende der Zelle gerückt.

An der Peripherie dieses ersten perivasculären Lagers sind die Zellen kugelig oder polygonal und liegen in Haufen zwischen den Gefäßen ohne regelmäßige Anordnung. Dazwischen liegen einzelne größere Zellen (15—18 μ) mit reichlichem eosinophilen Protoplasma, mit 2—3 bläschenförmigen Kernen, Riesenzellen mit 7—8 Kernen wie im Falle Bassanello sieht man hier nicht.

An einigen Stellen der zentralen Partie haben die perivasculären Zellen die Neigung, eine besondere Art anzunehmen, sich voneinander durch enge Spalten zu entfernen. Es handelt sich hier sicher um die Einwirkung der Reagentien.

Auch nahm das Protoplasma in einigen dieser Zellen Eosin- und Säurefuchsinfärbung an, ohne eine deutliche Chromophilie zu zeigen, in anderen Zellen war es blaß. Die „Cyanophilen" von Lothringer fehlten aber im ganzen Bereich der Neubildung.

Frische Blutgefäßausdehnungen fanden sich im Zentrum des hypertrophischen Lappens, in den Gefäßen lagen viele homogene, stark lichtbrechende, die mikrochemischen Reaktionen des Colloid gebende rundliche Körper.

Der nervöse Abschnitt dieser Hypophysis zeigte normales Aussehen.

Dieser Fall leichter adenomatöser Hyperplasie mit zahlreichen chromophilen Zellen bei einem nicht akromegalischen Individuum ist interessant im Vergleich mit den Fällen einfacher oder mit Riesenwuchs kombinierter Akromegalie (Israel, Huchard und Launois, Roy und Froin), bei denen die Hypophysis 720, 800 und 850 g wog ohne eine bemerkenswerte Chromophilie ihrer Zellen zu zeigen (das gilt besonders für den Israelschen Fall).

Es fällt also der Einwand, den mir die Anhänger des Hyperpituitarismus hätten vorhalten können, denn trotz der 1550 g war die Hyperplasie der Drüse in diesem Falle ungenügend, als angenommenes Zentrum der Akromegalie eine solche auszulösen.

Nach den Beobachtungen der oben erwähnten Autoren muß man aber um streng objektiv zu bleiben, bei dem Fall Favaro einen anderen Einwurf machen, der hauptsächlich auf zwei Punkte hinausläuft: einmal fehlten die sklerotischen Veränderungen, welche die Funktion des Organs herabsetzen können (Widal, Roy und Froin), zweitens bestand ein großer Reichtum an chromophilen Zellen, welche in der Randzone stark vertreten auch im Zentrum des Lappens sich zu kleinen

Gruppen vereinigten, da wo das Gewebe sich im Stadium intensiver Neubildung befand. Die Acidophilie war hier meist so deutlich ausgesprochen wie in der Randzone, aber sie war in einem Teil der kleinen Herde immerhin vorhanden, in einem anderen Teil derselben, in den Kernhaufen ähnlichen Gruppen, fehlte sie dagegen ebenso wie im Falle Bassanello.

Der Fall Favaro dient also nicht als Baustein für die hypophysäre Theorie der Akromegalie, sonst hätten bei solcher Hypophysis unfehlbar Kopf, Hände und Füße vergrößert sein müssen, wie sie es in Wahrheit aber nicht waren, auch nicht einmal Zeichen einer beginnenden Akromegalie waren vorhanden, wie sie wenigstens Lewis in seinem Falle zeigen konnte.

Neben der pathologisch-physiologischen Bedeutung, die auch eine geringe adenomatöse Hyperplasie der Hypophysis hat, möchte ich mir erlauben, zum Schluß noch die Aufmerksamkeit auf einige Eigenheiten in dem Bau der Geschwulst zu lenken, wie sie schon im Falle Bassanello erwähnt, aber auch hier wieder, wenn auch weniger deutlich, gefunden werden können, und zwar im Zentrum der Neubildung wie auch in der unmittelbar vor der Markschicht gelegenen Zone.

Ich will dabei speziell von den um die Gefäße gelagerten Zellen sprechen und dadurch, wo möglich, das Charakteristische dieser Bildungen erklären: sie stehen, nach meiner Ansicht, zwischen den konstanten und für die Struma adenomatosa charakteristischen histologischen Elementen von bedeutender Entwicklung, indem sie großenteils nichts anderes sind als der Ausdruck einer Steigerung der normal im vorderen Lappen liegenden histologischen Elemente.

Ein ganz feines Stroma in alveolarer Anordnung trägt zahlreiche Gefäße, welche bisweilen zu wahren Lacunen erweitert sind, sie bilden sehr häufig mit ihren zarten Wandungen die Konturen der Alveolen, in denen die Epithelien liegen. Letztere bilden bisweilen eine Art Wandbelag, besonders am Rande der Drüse und in der Markschicht zwischen den Colloidcysten, sie geben den Gefäßen ein besonderes Aussehen, haben

kubische oder konisch-cylindrische Gestalt, ihr Kern liegt gewöhnlich der basalen Seite gegenüber, sie entleeren, nach allgemeiner Meinung, ihr Sekret direkt in die anliegenden Blutgefäße.

In allen Fällen also, in denen es sich um einen Trieb der Epithelien zu Neubildungen handelt, bestehen engere Beziehungen zwischen ihnen und den Blutgefäßen, es kann bis zur Umhüllung der Kapillaren und Einscheidung in dichte epitheliale Beläge kommen. Diese Epithelien wuchern gerade so wie die im Lumen der Alveolen liegenden, sie verlängern sich, werden cylinderförmig und lagern sich dicht aneinander, ohne ihren Platz zu verlassen. Ähnliche Bilder palisadenförmig angeordneter Cylinderzellen finden sich auch schon bei der leichten Hypophysis-Hyperplasie wärend jeder Schwangerschaft, dann in einigen adenomatösen Strumen der Hypophysis, Carbone beschrieb einen solchen Fall, im ganzen Bereich der Neubildung findet man sie da an den verschiedensten Stellen, die zur Untersuchung genommen wurden.

Ich hatte Gelegenheit, zwei Hypophysisanschwellungen bei Schwangeren zu sehen, das eine Mal handelte es sich um eine im 8. Monat der Gravidität verstorbene Frau C., der Tod erfolgte durch Blutungen bei Placenta praevia, die Sektion fand am 18. Mai 1906 im pathol. Institut statt, der zweite Fall betraf eine im 6. Monat an Malaria verstorbene Frau R., die am 10. Oktober 1905 seciert wurde. In beiden Fällen war das Volumen und das Gewicht der Drüse vermehrt, die Konsistenz vermindert, in Übereinstimmung hiermit stehen die Berichte von Comte[49] bis zum Jahre 1898, später die von Launois und Moulon[50] und neuerdings die von Morandi[51]. Außer dem großen Reichtum an chromophilen Zellen fallen in beiden Fällen noch besondere Veränderungen auf, so die Weite der Alveolen, die schon erwähnte perivasculäre Anordnung cylindrisch gestalteter Epithelzellen und endlich eine gewisse Neigung der mehr peripherisch im Alveolus gelagerten Zellen, ebenfalls eine cylindrische Form anzunehmen und in fortlaufender Lage die Wand des Alveolus zu bedecken (Taf. VI, Fig. 4)

Bei genauer Untersuchung fand man also in der Substanz des vorderen Lappens beider Schwangeren Bildungen, die

den bei der nicht schwangeren Frau Favaro beschriebenen sehr ähnlich waren. Den bisherigen Beschreibungen über die Hypophysis bei Schwangeren fehlt diese Beobachtung, man hatte sich damit begnügt, die Funktionsfähigkeit der Drüse, die von dem größeren oder geringen Gehalt an chromophilen Zellen abhängig ist, zu untersuchen.

Der histogenetische Mechanismus, der diese Cylinderpalisaden konstruieren half, führt weiter zu mehr oder weniger großen perivasculären Zellmänteln, zur Herdbildung in Inseln, also zu dem ganzen bei der Struma adenomatosa gefundenen Bilde, wie ich es beim Falle Bassanello in der intermeditären Schicht und im Zentrum der Geschwulst schon beschrieben habe.

Beim Wuchern der Epithelzellen und Überwiegen derselben über die Stützsubstanz kommt eine Zeit, wo die Stützsubstanz nur aus ganz feinwandigen Blutkapillaren besteht, sie lagern sich um große alveoläre Hohlräume herum, so bilden sie die Konturen und die Wände der weiten Alveolen, zu deren Ernährung sie unentbehrlich sind, und stellen die Scheidewand zwischen zwei benachbarten dar. Von ihrer Wand gehen zarte Bindegewebsfasern zwischen die Epithelzellen hinein, sie verlieren sich dort bald und sind so fein, daß sie nur schwer zu finden sind. Dann ist der Bau der weiten Alveolen folgender: es ist eine Lage von Cylinderzellen vorhanden, welche unmittelbar auf der Wand der die Konturen der Alveolen bildenden Blutgefäße sitzen, sie stehen radiär bzw. perpendikulär zur Längsachse der Gefäße. Daneben gibt es eine große Menge kleiner rundlicher oder polygonaler Zellen im Zentrum der Alveolen, welche mit den erwähnten Cylinderzellen mittels der feinen Bindegewebsfasern in Beziehung treten, natürlich am meisten die nach außen zu liegenden, nicht die im Zentrum des Alveolus befindlichen. Man findet in den Präparaten daher häufig 2, 3 oder mehr Zellreihen, durch zarte Fasern voneinander getrennt, die Fasern kommen von den Gefäßwänden her, vom übrigen Alveolarinhalt sind diese mit den Gefäßen noch in Verbindung stehenden Zellen durch einen leeren Raum, eine Art Spalt von mehr oder weniger großer Breite getrennt. Diese Trennung ist ein Kunstprodukt, existiert frisch sicher

nicht, wird durch Schrumpfung in den verschiedenen Reagentien hervorgebracht, besonders durch den Alkohol, da wo ein Zusammenhang an Zellen mit dem Blutgefäßnetz, welches die Gerüstsubstanz bildet, weniger fest ist, sieht man die Wirkung der Schrumpfung am deutlichsten.

Manchmal bleibt nur die Cylinderzellenlage am Gefäß hängen, während die übrigen Zellen sich nach dem Zentrum des Alveolus zusammenziehen. Auf diese Weise erscheinen wirkliche papilläre Bildungen, zentrale Blutgefäße von Epithelzellen umkleidet; durch Spalten sind davon große Zellhaufen getrennt, die den größten Teil des Alveolarinhalts in der Neubildung darstellen.

Die Alveolen bleiben entweder noch an einigen Stellen im Zentrum der Geschwulst bestehen, sind sehr weit, von Gefäßen, die nur mit wohlgeübtem Auge erkannt werden können, gebildet, oder sie verschwinden langsam, mit der intensiven Zellwucherung verwaschen sich ihre Grenzen. Dann besteht die Geschwulst nur noch aus einzelnen Herden, in denen die Zellen bald perivasculär liegen (peripherischer Abschnitt der früheren Alveolen), bald nicht (zentraler Abschnitt). Infolge der artifiziellen Entstehung gibt es an den Spalten, welche die einzelnen Herde voneinander trennen, keine Wandungen: es liegen regellos einige Zellen an den Fissuren, wie es bei so zellreichen Bildungen nicht anders möglich ist.

Ich hoffe hiermit in exakter Weise die so häufig bei Hypophysisgeschwülsten auftretenden Bilder erklärt zu haben. Ich wollte besonders die Aufmerksamkeit der Histologen darauf lenken, ein wie scharfes Kriterium im Verein mit anderen histologischen Details die Chromophilie der Zellen darstellt zur exakten mikroskopischen Diagnose der Hypophysisgeschwülste.

Die vielen kleinen, runden Zellen (Hauptzellen), die auf sehr zarten Bindegewebsfasern ruhen, der Reichtum an Blutgefäßen, die von mehr oder weniger dicken Zellmänteln, die ihrer Wand dicht anliegen, umgeben sind, die Herdbildung der das zentrale Gefäß umlagernden Zellen, die häufigen Blutungen infolge der Zartheit der neugebildeten Gefäße und ihrer leichten Zerreißbarkeit: all das läßt leicht bei oberflächlicher Betrachtung mit dem Urteil zu weit gehen und verführt zu dem irrtüm-

lichen Glauben, daß es sich um eine ursprünglich angiosarkomatöse Neubildung handelt und nicht, wie es in Wirklichkeit bei der größten Anzahl der Fälle ist, um eine adenomatöse Struma.

Auch ich meine wie Benda, daß sehr wahrscheinlich auf solche irrtümliche Auslegung des histologischen Befundes hin gewisse Diagnosen auf Sarkom der Hypophysis beruhten, an welchem die pathologische Anatomie der Akromegalie in der Zeit reich war, in welcher man noch nicht die Diagnose gewissen mikrochemischen Reaktionen unterzuordnen gelernt hatte, die für das Protoplasma der neugebildeten Zellen spezifisch sind.

Schlußfolgerungen:

Persönliche Beobachtungen sowie Betrachtung der jüngsten Literatur, welche mir den jetzigen Stand der Frage nach der Entstehung der Akromegalie zu beleuchten besonders geeignet schien und mit befriedigenden histologisch-anatomischen Befunden versehen ist, gestatten mir, die im Laufe dieser Arbeit wiederholt ausgeführten Gedanken in folgende Sätze zusammenzufassen.

I. Ich denke, einige beachtenswerte Argumente gegen die hypophysäre Theorie der Akromegalie gesammelt zu haben, besonders gegen die Theorie des Hyperpituitarismus, welche in der Akromegalie den Ausdruck einer gesteigerten Zelltätigkeit der vergrößerten Hypophysis direkt und ausschließlich sehen will. Diese meine Beweismittel habe ich teils makroskopisch aus der Betrachtung der Drüse bei sicherer Akromegalie gewonnen, teils von dem Studium derjenigen modernen feinen cytologischen Sonderheiten, welche man mit der Funktion der Hypophysis in feste Verbindung gebracht hat.

II. Ich habe zeigen können: a) es gibt Akromegalie ohne Hyperplasie des glandulären Hypophysislappens; b) es gibt Akromegalie bei einer Hypophysisgeschwulst, die frei von funktionierenden Elementen ist (chromophilen Zellen); c) es gibt Strumen der Hypophysis mit zahlreichen funktionsfähigen Zellen und trotzdem besteht keine Akromegalie. Jede dieser drei Tatsachen stellt der Theorie von der Überfunktion der Hypophysis schwere Bedenken entgegen, besonders spricht die

zweite gegen die Meinung, daß im akuten Stadium der Akromegalie eine aus spezifisch funktionierenden Zellen bestehende Geschwulst der Hypophysis vorhanden sein müßte.

III. Einige makro- und mikroskopische Zeichen der Hypophysisgeschwülste, die bei der Akromegalie gefunden werden können, konnten auch vorsichtige Pathologen zu einer falschen Diagnosis in bezug auf die Art des Tumors verleiten.

Die Histogenese dieser Neubildungen, welche zur Gruppe der Struma adenomatosa oder der destruierenden Adenome der Hypophysis gehören, kann nur durch das Studium der verschiedenen Phasen in der Entwicklung geringerer Hyperplasien der Hypophysis gut verstanden werden, nicht aber an mehr ausgebildeten Formen oder an wahren Adenomen.

Manchmal kann man aus der Untersuchung verschiedener Stellen einer einzigen Geschwulst ziemlich leicht die ganze histogenetische Entwicklung der Geschwulst rekonstruieren, man kann dann einige Besonderheiten im Bau der Geschwulst erklären, welche beim ersten Blick mit der Diagnose Struma oder Adenom der Hypophysis nicht in Einklang zu stehen scheinen.

Literatur.

1. Marie, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière 1888 pag. 173, 1889, pag. 45 u. folg.
2. Massalongo, Riforma Medica 1892 N N. 157 u. 158.
3. Tamburini, Rivista sperimentale di freniatria, Vol. XX, 1894, pag. 559.
4. Benda, Deutsche med. Wochenschrift, 1901, Nr. 23, S. 536.
5. Gauthier, Progrès medical, 1891, Nr. 21.
6. Arnold, Dieses Archiv, Bd. 135, 1894, S. 27.
7. Strümpell, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. XI, 1897, S. 51.
8. Vassale, Rivista sperimentale di freniatria, Vol. XXVIII, Fasc. I, pag. 25—39, 1902.
9. Konjajeff, Centralblatt f. Bakt. u. Paras. Bd. VI, 1889, Nr. 24.
10. Guizzetti, Il Policlinico, Sezione medica, 1901, Fasc. IV, pag. 159.
11. Banti, Trattato di Anatomia Patologica. Milano, 1905, Vol. I, pag. 141.
12. Erb, Deutsches Archiv für klin. Med. 1888, Bd. 42, S. 295.
13. Verstraeten, Revue de Médecine, 1889.
14. Schütte, Centralblatt für allg. Pathologie und pathol. Anatomie Bd. IX, 1898, S. 591.

15. Arnold, Zieglers Beiträge, Bd. X, 1891, S. 1.
16. Martinotti C., Annali di Freniatria e Scienze affini, 1902, pag. 76.
17. Golgi, Archivio per le Science Mediche, 1882, Vol. V, pag. 205.
18. Hansemann, Berliner klin. Wochenschrift, 1897, S. 417.
19. Comini, Archivio per le Scienze Mediche, Vol. XX, 1896, pag. 435.
20. Ferrand, Société de Neurologie de Paris, Sitzung vom 7. März 1891.
21. Launois e Roy, Société de Neurologie de Paris, Sitzung vom 16. Juni 1903.
22. Mendel, Berliner klin. Wochenschrift, 1900, S. 1031.
23. Gley, C. R. de la Société de biologie, 1894, Juni, pag. 453.
24. Hofmeister, Beitr. f. klin. Chirurgie 1894.
25. Eiselsberg, Langenbecks Archiv f. klin. Chir., Bd. XLIX, 1895. S. 207.
26. Perwuschin und Faworski, Wissensch. Verein. d. Nervenklinik d. Universität Kasan 1898, 2. Oktober, refer. in Neurol. Zentralblatt 1900, pag. 376.
27. Israel, Dieses Archiv, Bd. 164, S. 344.
28. Bonardi, Archivio italiano di Clinica Medica, 1893, pag. 356.
29. Bleibtreu, Münchener med. Wochenschrift, 1905, No. 43, S. 2079.
30. Carbone, Gazetta Medica italiana, 1902, No. 18, S. 171.
31. Cesaris-Demel, Archivio per le Science Mediche, Vol. XXIV. 1900, No. 20.
32. Parodi, Archivio per le Science Mediche, Vol. XXIX, 1905, pag. 304.
33. Wood Hutchinson, New-York med. Journal, 1900, S. 134.
34. Dana, The Journal of nervous and mental diseases, 1893.
35. Duchesneau, Thèse de Lyon, 1891.
36. Linsmayer, Wiener klinische Wochenschrift, 1894.
37. Fratnich, Wiener allg. med. Zeitung, 1903, Nr. 40.
38. Virchow, Berliner klin. Wochenschrift, 1900, Nr. 51.
39. Zander, Verein für wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg i. Pr. Sitzung am 9. Nov. 1904, refer. in Deutsche med. Wochenschr., Vereinsbeilage 1897, Nr. 3, pag. 13.
40. Huchard e Launois, Société medical des hôpitaux. Dec. 1903. Auch refer. in Launois et Roy „Etudes biologiques sur les géants". Paris, ed. Masson, 1904, pag. 310.
41. Woods Hutchinson, New-York med. Journal, 21. Juli 1900.
42. Lewis, Transactions of the Chicago pathological Society. Vol. XI, Nr. 7, pag. 230, 237.
43. Widal, Roy et Froin, Revue de Médecine 1906, Nr. 4, pag. 313.
44. Cagnetto, Osservazione anatomo-patologiche sull' atrofia dell' ipofisi. Atti del R. Istituto Veneto di scienze, lettere ed arti, Tomo 64, Dic. 1904.
45. Modena, Annuario del Manicomio Provinziale di Ancona-Genuaio 1903.
46. Eiselsberg, Langenbecks Archiv f. klin. Chir. Bd. 48, 1894, S. 489.
47. Schmidt, Dieses Archiv, Bd. 148, 1897, S. 43.
48. Zak, Wiener klinische Rundschau, 1904, Nr. 10, 11.

49. Comte, Zieglers Beiträge, Bd. XXIII, 1898, S. 90.
50. Launois et Moulon, C. R. de la Soc. de biologie, 1903, pag. 448.
51. Morandi, Archivio per le Scienze Mediche. Vol. XXVIII, 1904, pag. 601.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. V und VI.

Taf. V. A. Fall Ponchia. B. Fall Basanello.

Taf. VI, Fig. 1. Fall Bassanello: Stück aus dem Zentrum der Geschwulst mit perivaskulären Zellmänteln und papillenähnlichen Wucherungen (Okul. 2, Obj. 8, Koristka).

Fig. 2. Fall Bassanello: Muskelfasern des Biceps vom rechten Arm mit Sarkolemmkernen und Muskelkernen in Wucherung (Okul. 4, homog. Immers. $\frac{1}{12}$ Koristka).

Fig. 3. Fall Favaro. Stück von der Struma adenomatosa, Grenzgebiet zwischen glandulärem und nervösem Lappen. Unten und in der Mitte sieht man Alveolen mit hohen cylindrischen oder cylindrischkonischen Zellen, die palisadenartig nebeneinander liegen, andere Alveolen enthalten rundliche oder polygonale Zellen mit reich gekörntem Protoplasma. (Okul. 4, homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Koristka).

Fig. 4. Aus der Hypophysis der im 6. Monat der Schwangerschaft gestorbenen Frau R. Perivasculäre Anordnung der neugebildeten Epithelzellen; erstes Stadium der Mantelbildung. Viele dieser Epithelzellen haben ein stark granuliertes Protoplasma (Okul. 4, Obj. 8*, Koristka).

XIII.

Über ein Adeno-Rhabdomyom der linken Lunge und Hypoplasie der rechten bei einer totgeborenen Frucht.

Von

Dr. med. Rahel Zipkin (Rußland),

z. Z. II. Assistentin am Pathologischen Institute Bern.

(Hierzu Taf. VII.)

Ich möchte an dieser Stelle über ein Adeno-Rhabdomyom der linken Lunge berichten, um so mehr, als ich in der mir zugänglichen Literatur nur einen einzigen, den von Helbing[1]) mitgeteilten, analogen Fall gefunden habe.

[1]) Über ein Rhabdomyom an der Stelle der linken Lunge von Dr. Carl Helbing. Zentralblatt für allg. Pathologie und patholog. Anatomie 1898, Bd. 9 S. 433.

Es handelt sich um eine totgeborene Frucht, von Herrn Dr. Ganguillet in Burgdorf am 1. 3. 06 dem Pathologischen Institute zugeschickt.

Die Mutter zeigte etwas kretinischen Habitus, ist aber stets gesund gewesen. Erst in den letzten 4 Wochen vor der Niederkunft, die schon in der 32. bis 33. Woche der Schwangerschaft erfolgte, soll sie geschwollene Beine bekommen haben, mehr aufgetrieben gewesen sein und an Kurzatmigkeit gelitten haben. Eine Nephritis konnte der Arzt nicht mit Sicherheit annehmen. Auffällige Zeichen von Lues waren nicht nachweisbar.

Bei der Geburt zeigte sich Hydramnios, auffällig kurze Nabelschnur, bloß 28 cm lang. Placenta abnorm groß.

Auszug aus dem Protokoll:

Anatomische Diagnose: Tumor der linken Lunge, Pulmonalstenose, Perforation des Septum ventriculorum, Defekt des unteren Teiles des Septum atriorum und der Valvula foraminis ovalis. Längsspaltung des langen Segels der Mitralis und des Septumsegels der Tricuspidalis. Hypertrophie des r. Ventrikels. Allgemeiner Hydrops, besonders der Haut. Hyperplasie der Thymus und der Schilddrüse.

45 cm langer, 1800 g schwerer weiblicher Foetus. Die Haut und das subcutane Gewebe des Gesichtes, des Kopfes, des Halses, sowie des Rumpfes hochgradig oedematös. In der Nackengegend fällt die Haut als schlaffer Sack herunter. Beim Einschneiden der oedem. Partien fließt sehr viel klares, gelbes Serum ab. Die oedematösen Partien, namentlich die der rechten Wange, fühlen sich sehr derb an.

Abdomen ziemlich stark aufgetrieben, enthält etwa $\frac{1}{2}$ l klares Serum.

Zwerchfellstand beiderseits an der 6. Rippe.

Die Leber füllt die Hälfte der Bauchhöhle aus. Das große Netz bildet einen Sack mit 20 ccm klarem Serum. Dünn- und Dickdärme eng.

Nieren erreichen mit den unteren Polen die Crista ossis ilei. Im übrigen o. B. Im Lig. teres hepatis die Vena umbilicalis offen.

Brustsitus: Thymus $3:2\frac{1}{2}:\frac{1}{2}$ cm groß.

R. Pleurahöhle: etwa 50 ccm klares Serum. Lunge frei, stark nach hinten gegen die Wirbelsäule zu verdrängt.

L. Pleurahöhle: l. Lunge füllt die Pleurahöhle vollkommen aus und ist durch leicht lösliche bindegewebige Adhäsionen mit der Thoraxwand verwachsen.

Herzbeutel mit einigen Kubikzentimetern klarem Serum.

Herz etwas groß, namentlich der r. Ventrikel. Die Spitze v. r. V. gebildet. Der l. Ventrikel sehr schmal, so daß man von ihm am Herzen in situ nur einen etwa $\frac{1}{2}$ cm breiten Streifen sieht, während der r. Ventrikel an der Vorderfläche 3 cm breit ist. Hier zahlreiche 2 bis 3 mm große Petechien. Die Mitralis für den 5. Finger nicht durchgängig. Die Tricuspidalis für den Zeigefinger gut durchgängig. Inhalt: flüssiges Blut.

Fehlen der Pars membranacea des Septum ventriculorum. An Stelle desselben eine 5 mm große Öffnung (von links gesehen), oberhalb derselben ein 10 mm langer, 3 mm breiter Muskelwulst, der die untere Begrenzung des weit offenen Foramen ovale bildet.

Vom unteren zum oberen Rande des Foramen ovale spannt sich durch die Mitte desselben ein 2 mm breites Band aus — die einzige Andeutung der Valvula foraminis ovalis.

Klappen.

Mitralis: Längsspaltung des langen Segels, die beiden Hälften divergieren nach unten.

Tricuspidalis: Längsspaltung des Septumsegels. Die entsprechenden Hälften der Bi- und Tricuspidalis hängen miteinander zusammen und legen sich über den Muskelwulst, der die obere Begrenzung des Ventrikelseptums bildet, ohne daß sie mit demselben verwachsen sind. Mit dem unteren, freien Rande inserieren sie sich wie normal, mit den Sehnenfäden an der Muskelwand oder l. am Papillarmuskel. Pulmonalis eng, mit nur 2 Taschenklappen. Aortenklappen normal. Umfang der Bicuspidalis 2½ cm, Tricuspidalis 3½ cm, Pulmonalis 9 mm, der Aorta 18 mm.

Thyreoidea: beide Lappen vergrößert, umfassen den Oesophagus. Gewebe blutreich.

Das lockere Bindegewebe des Halses hochgradig oedematös.

Lungen.

R. Lunge klein. Die sämtlichen 3 Lappen gut ausgebildet, 5 cm lang, dem Angulus costarum entsprechend; 2½ cm die maximale Breite, 12 mm die maximale Dicke. 6 g schwer. Schnittfläche: es läßt sich eine klare, mäßig bluthaltige, in dünnen Schichten klare Flüssigkeit ohne Luft blasen abstreifen. Das Gewebe glatt, glänzend, von vermehrter Konsistenz.

L. Lunge groß. Mißt am konvexen Rande 7 cm der Länge nach, 5 cm breit, 2½ cm dick. 26 g schwer.

Pleura glatt, glänzend, Konsistenz vermehrt, völlig luftleer und etwas steifer wie eine hepatisierte Lunge. Nur in der Nähe des Hilus eine Andeutung einer Trennung in 2 Lappen, in einer Strecke von etwa 1 cm. Am unteren Pole in einer Ausdehnung von etwa 2½ cm mehrere bis ½ cm große, leicht prominente, dicht beieinander gelegene wasserhelle Cystchen. Vereinzelte, nicht prominente subpleurale Cystchen liegen auch in der Mitte des Lappens.

Schnittfläche: Es läßt sich eine blutarme, keine Luftblasen enthaltende, mit weißen Flocken vermengte, im übrigen klare Flüssigkeit abstreifen.

Das Gewebe graurötlich, glatt, glänzend und abgesehen von den Bronchien und Gefäßen von homogenem Aussehen. Die Cysten zeigen beim Anschneiden eine glatte graue Wand.

Bronchialdrüsen hyperämisch, nicht vergrößert.

Gehirn hochgradig hyperämisch und oedematös, s. o. B.

Die übrigen Organe zeigen nichts Besonderes.

Mikroskopische Untersuchung.

Im Tumor finden sich folgende Gewebselemente vereinigt: 1. bindegewebiges Stroma mit quergestreiften Muskelfasern und Zellen, die den wesentlichsten Bestandteil desselben ausmachen; 2. drüsige epitheliale Gebilde, Bronchien, Gefäße, Nerven, Ganglien (s. Fig. 1, 2, 4, 5, Taf. VII).

Das Stroma besteht aus sehr lockerem, äußerst feinfaserigem Bindegewebe. Die welligen Fasern verlaufen bald parallel, bald durchkreuzen sie sich und bilden ein feinmaschiges Netz. Diese Fasern färben sich nach van Gieson nicht rot, sondern gelb, enthalten also noch keine collagene Substanz. Mit Säurefuchsin allein gefärbt, nehmen sie die rote Farbe an. Die Kerne sind rund oder oval, hell, bläschenförmig. Die runden mit einem Durchmesser von 4 μ, die ovalen 2 μ breit, 4 μ lang. Nur an wenigen Stellen kleine Anhäufungen von Lymphocyten im Stroma. Elastische Fasern sind nicht vorhanden.

Im Bindegewebe finden sich zahlreiche dicht angeordnete, sehr schmale, deutlich quergestreifte Muskelfasern (an den Stellen mit Lymphocytenanhäufung fehlen sie fast vollkommen) in Form von kürzeren und längeren cylindrischen Fäden. Ihre Dickenunterschiede sind gering. Sie sind im Maximum 3 μ dick und verlaufen meistens geradlinig oder winklig geknickt, sowie manchmal auch in Zickzackform. Sie liegen in kleineren und größeren Bündeln von 10 bis 20 bis 30 bis 40 Exemplaren einander parallel und lassen sich auf den mikroskopischen Schnitten in einer maximalen Länge von 0,14 mm verfolgen. Die Fasern sind meistens in ihrer ganzen Ausdehnung gleich dick, manchmal zeigen sie an einem Pole eine kolbenartige Anschwellung. Sie hören abgerundet oder abgestumpft auf, in selteneren Fällen sind sie an den Enden verjüngt.

Spaltbildung und Teilung der Fasern kommen, wenn auch selten, vor.

Die isolierten sowie die in langen Bündeln angeordneten Fasern zeigen fast immer in ihrer ganzen Breite deutlich ausgebildete Querstreifung.

Bei Anwendung der Ölimmersion läßt sich an 4 bis 5 μ dicken mit Heidenhainschem Eisenhämatoxylin gefärbten Paraffinschnitten innerhalb der isotropen hellen Substanz die dunkle Krausesche Querlinie, in der anisotropen dunklen die Hensensche helle Mittelscheibe erkennen (siehe Fig. 3, Taf. VII). Die Querstreifung ist im großen und ganzen in der Mehrzahl der Fasern gleich dick.

Neben diesen mit vollständig ausgebildeter Querstreifung finden sich solche, die nur zum Teil in ihrer Länge quergestreift sind, oder nur an der äußersten Peripherie eine Andeutung einer Querstreifung zeigen. Fasern ohne jegliche Querstreifung finden sich ebenfalls, wenn auch selten. Die letzteren sind meistens etwas breiter und lösen sich oft an den Enden in einzelne Fibrillen auf.

Die Kerne sind oval, hell, bläschenförmig. Die Lage im Sarkoplasma ist verschieden: bald nehmen sie die ganze Breite der Fasern ein, bald liegen sie mehr an einer Seite und nehmen davon zwei Drittel

der Faser ein. Die Fibrillen fassen den Kern zwischen sich und konvergieren nach dem anderen Ende desselben wieder. Die Kerne liegen hintereinander, bald in größerem Abstand voneinander, bald so dicht, daß sie sich sogar teilweise decken. Nirgends konnte mit Sicherheit ein Sarkolemm an den Muskelfasern nachgewiesen werden.

Außer den Muskelfasern finden sich noch zwischen oder neben denselben die bereits von Marchand beschriebenen isolierten Elemente vom Formwert einer Muskelzelle.

Ihre Form und Größe ist verschieden und ganz besonders gilt dies von der außerordentlich wechselvollen Form. Es gibt runde, ovale, spindel-, flaschenförmige sowie dreieckige Zellen (s. Fig. 9—13, 15—23, Taf. VII).

Das Protoplasma ist entweder homogen oder an der Peripherie vacuolär ohne jegliche Andeutung von anisotroper Substanz. Dagegen finden sich runde und ovale Zellen, welche bei der Heidenhainschen Eisenhämatoxylinfärbung mehr oder weniger zahlreiche schwarze Punkte enthalten, die ich für anisotrope Substanz halten möchte. Sie liegen in vielen Zellen deutlich an der Peripherie, in manchen scheinen sie auch in der Mitte zu liegen. Es läßt sich durch Schrauben nicht mit Sicherheit erkennen, ob sie an der dem Auge zugewandten Fläche der Zelle gelegen sind. An längsgestreckten Zellen sind die kleinen Partikelchen der anisotropen Substanz alle parallel nebeneinander gestellt, also in Querstreifung angeordnet.

Ihre Kerne sind meistens oval, hell, bläschenförmig, seltener auch rundlich. Sie liegen bei den runden und ovalen Zellen exzentrisch ganz an die Wand angepreßt, oder auch in der Mitte.

Die flaschenförmigen Zellen haben sehr häufig mehrere, 3 bis 5 Kerne. Sie liegen meistens in dem breiteren Teil des Zellkörpers, welcher in vielen Fällen auch anisotrope Substanz enthält.

Ferner sind auch große, runde und ovale Zellen, wenn auch selten, vorhanden, mit bis etwa 10 an der Peripherie zu einem Kranz angeordneten Kernen, also Riesenzellen mit wandständigen Kernen. Hier konnte keine anisotrope Substanz aufgefunden werden.

Diese Muskelzellen sind in kleinere oder größere Gruppen angeordnet und sind meist um den eigenen Durchmesser voneinander entfernt.

Was das gegenseitige Mengenverhältnis von Binde- und Muskelgewebe anlangt, so sind beide zwar gleichmäßig im Tumor verteilt, jedoch überwiegt das Muskelgewebe das Bindegewebe ganz bedeutend. Allerdings kann ich nach dieser Richtung hin keine Zahlen anführen, es ist nur der Eindruck, den man bei Betrachtung zahlreicher Schnitte erhält. Es kann dasselbe zum Teil dadurch bedingt sein, daß bei Hämalaun-Eosinfärbung die Muskelfasern erheblich stärker mit Eosin gefärbt sind, und bei Färbung nach van Gieson die Muskelfasern leuchtend gelb, die Bindegewebsfibrillen nur blaß gelb gefärbt erscheinen — daß die letzteren sich bei van Gieson nicht rot färben, habe ich bereits erwähnt.

Im Bindegewebe finden sich noch epitheliale drüsige Gebilde. Es sind verschieden lange, manchmal gabelig verzweigte Schläuche. Die kleinsten mit einem Durchmesser von 10 bis 20 bis 30 μ sind in der Mehrzahl; die größeren ½ bis 1 mm, manche sogar 3½ mm groß. Die letzeren sind mit einem ein- bis zweischichtigen Flimmerepithel, die ersteren mit einer Schicht von kubischen bis platten Zellen ohne Flimmerhaare ausgekleidet. Die Cylinderzellen sind im Maximum 8 μ hoch; der im Maximum 6 μ lange Kern ist oval, hell, bläschenförmig, liegt an der Basis und nimmt etwa drei Viertel der Zelle ein.

An Paraffinschnitten von 4 bis 5 μ Dicke mit der Heidenhain; schen Eisenhämatoxylinfärbung erkennt man im freien Pol des Protoplasmas das Centrosoma sowie die beiden Reihen von den Basalkörperchen, auf die der Cuticularsaum folgt, der letztere steht mit den Flimmerhaaren in Verbindung.

In den gabelig verzweigten drüsigen Räumen geht stellenweise das Flimmerepithel in kubisches, das letztere in ganz glattes flimmerloses Epithel über. Dieser Umstand läßt den Gedanken zu, daß es sich um Lungenparenchym handelt, das in der Entwicklung zurückgeblieben ist. Die Drüsen mit kubischen sowie platten Zellen wären dann als Alveolen, die mit dem Flimmerepithel als Bronchioli respiratorii aufzufassen. Die letzteren haben, wie bereits erwähnt, manchmal einen Durchmesser von 3½ mm. Sie sind also als erweitert anzusehen, wobei das Flimmerepithel mit der Erweiterung nicht gedehnt ist, sondern wirklich auch wuchert. Die drüsigen Gebilde liegen ziemlich dicht, im Minimum etwa 10 μ, im Maximum etwa 80 μ voneinander entfernt. Sie sind meistens quer und häufig auch tangential durch das Epithel getroffen, so daß dasselbe den Raum auszufüllen scheint.

Im ganzen Tumor, abgesehen vom Hilus der Lunge, finden sich fünf bis sechs Querschnitte von größeren Bronchien, die noch Knorpel enthalten. Sie haben einen Durchmesser von 1—1½ mm und bestehen 1. aus der Mucosa, die in Längsfalten gelegt und mit einem Flimmerepithel ausgekleidet ist. In den größeren Bronchien ist das letztere zweireihig und 22 μ, in den kleineren einreihig und 10 μ hoch, ohne Becherzellen; 2. aus der bindegewebigen Tunica propria mit spärlichen Lymphocyten sowie zahlreichen bis 16 μ weiten Blutkapillaren; elastische Fasern fehlen hier vollständig. Spärliche Lymphknötchen finden sich nur dort, wo der Knorpel aufhört.

Soweit die Knorpel reichen, finden sich auch spärliche tubulöse Drüsen, die neben den flimmerlosen Cylinderzellen spärliche Becherzellen enthalten. Sie sitzen unter der Muskelhaut. Was nun das größte Interesse erweckt, ist die Beschaffenheit der letzteren. Es lassen sich nur an einem Bronchus glatte Muskelfasern, die in der gewöhnlichen Weise verlaufen, nachweisen; an anderen aber bestehen dieselben aus den gleichen quergestreiften Muskelfasern, die ich bereits in dem Geschwulststroma beschrieben habe.

Die Muskelhaut besteht also in den meisten Bronchien aus quergestreiften Muskelfasern, die in bald dünneren, bald dickeren verschieden langen Bündeln angeordnet sind. Sie bilden keine kontinuierliche circuläre Lage. Die Zahl der Fasern, die in den Bündeln liegen, beträgt etwa 10—15. Hier und da lassen sich auch schmale längsverlaufende Bündel von solchen quergestreiften Muskelfasern nachweisen (s. Fig. 5, Taf. VII). Glatte Muskeln konnten neben den quergestreiften nicht nachgewiesen werden.

Die hyalinen Knorpel bilden keine C-förmigen Ringe, sondern umgeben die Bronchialwand als unregelmäßige Platten von 30—90 μ Länge und 10 μ Breite.

In der homogenen Grundsubstanz liegen 4—6 μ große runde oder ovale in Kapseln eingeschlossene Zellen. Ihre Kerne sind rund, hell, bläschenförmig. Im Protoplasma dieser Knorpelzellen, in der Nähe der Kerne, liegt ein aus zwei Körnchen bestehendes Diplosoma. Im Knorpel selbst lassen sich elastische Fasern ebensowenig wie in der Bronchialwand selbst nachweisen. Nach außen von den Knorpeln befindet sich eine aus faserigem Bindegewebe bestehende, ebenfalls keine elastische Fasern enthaltende Faserhaut. In dieser finden sich Blutgefäße, Nervenzweige, sowie auch Bündel von quergestreiften Muskelfasern und Gruppen von den oben beschriebenen Muskelzellen.

Außer den bereits aufgezählten Elementen liegen im Stroma des Tumors zahlreiche prall mit gut ausgebildeten roten Blutkörperchen gefüllte Blutkapillaren mit einem Durchmesser von etwa 10—30 μ, die nur von einer Lage von platten Endothelzellen ausgekleidet sind. Ferner sind auch größere Gefäße vorhanden, namentlich in der Nähe der Bronchien. Sie bestehen aus den sämtlichen drei Schichten: einer bindegewebigen Intima, einer aus circulär angeordneten glatten Muskelfasern gebildeten Media, sowie aus einer bindegewebigen Adventitia, die sich nach van Gieson im Gegensatz zum Stroma des übrigen Tumors nicht gelb, sondern leuchtend rot färbt. Während die elastischen Fasern im Stroma sowie in den Bronchien innerhalb des Tumors selbst vollkommen fehlen, sind sie innerhalb der Blutgefäße auffallend gut entwickelt, nicht nur heben sie sich mit der Weigertschen Färbung als deutliche Membrana elast. ext. und int. hervor, sondern es sind auch innerhalb der Media zwischen den Muskelfasern zahlreiche ziemlich dicht angeordnete, circulär verlaufende elastische Fasern vorhanden. Die Adventitia ist von kleinen Vasa vasorum durchsetzt.

Nerven und Ganglien fehlen im Tumor vollständig.

Lungengewebe ohne quergestreifte Muskelfasern findet sich nur in sehr geringer Ausdehnung am Hilus, sowie direkt unter der Pleura in Form eines schmalen Streifens. Am Hilus zeigt sich eine lobuläre Einteilung des Gewebes durch das hier reichlich entwickelte Bindegewebe, das zahlreiche Bronchien sowie Gefäße enthält. Die einzelnen Läppchen bestehen aus verschieden weiten, im Maximum etwa $\frac{1}{2}$ mm Durchmesser

haltenden Alveolen, die weitesten haben ein Epithel aus vier- bis sechseckigen platten Zellen mit rundem, hellem, bläschenförmigem Kern.

Daß schon in foetaler Lunge ein platten Epithel mit Kern und Protoplasma vorkommt, erwähnt bereits Stieda bei einem 25 cm langen Schafembryo; in diesen erweiterten Alveolen ragen die Blutkapillaren gegen das Lumen zu deutlich hervor.

Im Lumen dieser Alveolen finden sich zahlreiche desquamierte runde Alveolarepithelien von gewöhnlicher Größe, daneben etwa doppelt so große runde, blasig aufgetriebene Zellen derselben Art sowie spärliche Leukocyten. Zwischen diesen stark erweiterten Alveolen findet sich eine geringere Zahl von kleineren, mit einem Durchmesser von etwa 50—60 μ, mit kubischem Epithel.

Zwischen den Alveolen sind die mit Flimmerepithel bekleideten Bronchioli respiratorii deutlich zu erkennen.

In den letzteren geht stellenweise das Flimmerepithel in kubisches sowie in plattes über. Es wäre demnach ein System von Bronchioli respiratorii mit Alveolengängen und Alveolen. Das Bindegewebe innerhalb der einzelnen Lobuli besteht aus sehr feinen, mit van Gieson sich gelb färbenden Fasern, was den im Tumor beschriebenen Verhältnissen entspricht. In dieses Bindegewebe sind runde, ovale sowie, wenn auch nicht besonders reichlich, lange schmale, fast stäbchenförmige Kerne, die vielleicht glatten Muskelzellen entsprechen können, eingelagert. Mit van Gieson sich rot färbendes Bindegewebe befindet sich in ziemlich großer Menge um die größeren Gefäße und Bronchien. Die großen Bronchien liegen ziemlich dicht beieinander; 25 Querschnitte derselben konnte man auf einer Flächenausdehnung von 1 qcm zählen; sie haben einen Durchmesser von $\frac{1}{2}$—5 mm. Ihre Muskelhaut besteht nur aus glatten Muskelfasern, die keine kontinuierliche Lage bilden, sondern in Form von spärlichen dünnen und kurzen Bündeln in der Wand zerstreut angeordnet sind. Die Schleimdrüsen sind hier viel zahlreicher entwickelt und enthalten fast ausschließlich Becherzellen. Sie liegen nicht nur nach innen, sondern auch nach außen vom Knorpel. Die Knorpelplättchen sind hier sehr reichlich; schon mit der Lupenvergrößerung fällt die große Zahl derselben auf. Im Maximum 11 Knorpel umgeben ein Bronchiallumen und sind durch bindegewebige Streifen zu einem Ring verbunden. An einem Bronchus sah ich einen ununterbrochenen Ring von Knorpel, welcher denselben allseitig umgab.

Nach außen vom Knorpel finden sich auch marklose, im Maximum $\frac{1}{4}$ mm breite Nervenbündel, sowie höchstens $\frac{1}{3}$ mm große Ganglien; um die verschiedenen Bronchien konnte ich bis 20 Ganglien zählen; sie liegen meistens isoliert, manchmal jedoch auch im Verlaufe eines Nervenbündels.

Die Ganglien sind durch eine dünne, konzentrische, faserige Scheide abgegrenzt, mit einer wechselnden Zahl von rundlichen Ganglienzellen, namentlich an der Peripherie der Ganglien, während die Mitte von marklosen Fasern eingenommen ist. Elastische Fasern sind hier am Hilus

innerhalb der Alveolenwände in ziemlich kontniuierlicher und dicker Lage dicht unter dem Epithel gelegen. Sie befinden sich jedoch nur an den stark erweiterten, mit den platten Zellen ausgekleideten Alveolen, sowie an den mit Flimmerepithel bekleideten, ebenfalls erweiterten Bronchioli respiratorii. Also ist hier die Ausbildung der elastischen Fasern auf funktionelle Anpassung zurückzuführen.

Am besten sind die elastischen Fasern in den Blutgefäßen entwickelt: sie färben sich nach Weigert sehr intensiv blau und sind in den sämtlichen Schichten, besonders stark jedoch in der Media der großen Arterien und Venen als circulär verlaufende, ziemlich dicke, wellige Fasern angeordnet.

An den Bronchien des Hilus sind die elastischen Fasern ebenfalls sehr gut ausgebildet. Sie liegen ganz besonders reichlich in der Tunica propria als sehr dichtes Netzwerk mit längsverlaufenden Maschen.

Was nun die elastischen Elemente des Perichondriums und des Knorpels selbst anbelangt, so finden sich hier die gleichen Verhältnisse, wie sie v. Czyhlarz unter der Leitung von Weigert im hyalinen Knorpel der normalen Tracheen und Bronchien beschreibt.

Es findet sich nämlich im bindegewebigen Perichondrium, das den Knorpel umgibt, ein an verschiedenen Knorpeln verschieden dickes Netz von längs und quer verlaufenden elastischen Fasern; von hier aus erstrecken sich feine Fäserchen in die hyaline Knorpelsubstanz selbst hinein und bilden ein feines Netz um die Knorpelkapseln, welche die Knorpelzellen enthalten; bald ist dies der Fall nur in den peripherischen Schichten des Knorpels, bald wird die betreffende Knorpelplatte in ihrer ganzen Ausdehnung von diesem intercellulär gelegenen Netzwerk elastischer Fasern durchzogen.

Ich habe schließlich hinsichtlich der Grenzzone zwischen Tumor- und Lungengewebe nur zu erwähnen, daß Bündel von quergestreiften Muskelfasern aus dem ersteren durch das trennende bindegewebige Septum hindurch zu den benachbarten Läppchen des Lungengewebes ziehen und dort nach kurzem Verlaufe endigen; sie verschmälern sich dabei nicht, und es sieht aus, wie wenn sie abgeschnitten wären.

Die aus kernarmem Bindegewebe bestehende Pleura ist verschieden dick: 0,03—1 mm; die dickste Stelle entspricht, wie bereits im Protokoll erwähnt, der Andeutung, wo die Lunge sich in zwei Lappen trennt.

Elastische Fasern sind nur in den Gefäßen vorhanden, an anderen Stellen sind keine aufzufinden; das Oberflächenepithel fehlt.

Die Pleura enthält zahlreiche verschieden große Blutgefäße und Nervenäste. Die größten Gefäße, sowie ein 1 mm langer, $\frac{1}{2}$ mm breiter Lymphknoten mit an der Peripherie gut ausgebildetem Lymphsinus liegen in der dünnsten Stelle.

Auch quergestreifte Muskelfasern in Form von verschieden dicken Bündeln sind hier noch vorhanden; sie liegen bald in den tieferen, bald in den oberflächlichen Schichten der Pleura (s. Fig. 3. Taf. VII).

Leider läßt sich wegen des Fehlens der elastischen Fasern die genauere topographische Lage der Muskelfasern in der eigentlichen Pleura oder subpleuralen Schicht nicht feststellen. Ich erwähne nur, daß die zuhöchst gelegenen Fasern von einer ziemlich dicken Schicht von Bindegewebe bedeckt sind. Im allgemeinen sind diese Fasern etwas breiter, als die des Tumors; es finden sich aber auch sehr dünne Fasern; ihre Querstreifung ist sehr deutlich ausgesprochen, so daß sie schon mit der schwachen Vergrößerung gut zu erkennen ist. In den schmalen Fasern nehmen die ovalen hellen, bläschenförmigen Kerne die ganze Breite der Faser ein.

Bei den breiten Fasern liegen die Kerne ganz am Rande und treten seitlich hervor; hier zieht sich über dieselben ein feines Häutchen; sonst ist das Sarkolemm an den Fasern nicht zu erkennen. Das gleiche beschreibt auch Marchand auf S. 45 seiner Arbeit.

Da es sich hier um eine kongenitale Geschwulst bei einem menschlichen Foetus handelt, so wäre es jedenfalls auch am Platze, den Glykogengehalt derselben zu berücksichtigen.

Zu diesem Zwecke wandte ich für das in Spiritus sowie Formol fixierte Material die Langhanssche Jod- sowie die Bestsche Karminmethode an.

Das Glykogen findet sich in den sämtlichen Bestandteilen des Tumors in Form von Kugeln und Schollen, teils punktförmig, teils von der Größe eines Kernkörperchens, Kernes, und selbst einer Zelle. Es liegt entweder in Zellen eingeschlossen oder frei im Gewebssaft. In den Muskelfasern mit deutlich ausgesprochener Querstreifung liegt das Glykogen als feinste Körnchen in schmaler, mehr oder weniger kontinuierlicher Lage und ist an die Wand der einzelnen Muskelfasern gedrängt; nur in wenigen Fasern nimmt diese feinkörnige Schicht etwa zwei Drittel der Breite der Faser ein.

Ferner wäre noch zu erwähnen, daß nach der Bestschen Methode fast die sämtlichen Muskelfasern, wenn sie auch kein Glykogen in Form von feinsten Körnchen enthalten, leicht diffus rötlich gefärbt erscheinen, also die Karminfarbe in diffuser Weise angenommen haben. Was das Glykogen in den Muskelzellen anbelangt, so vermisse ich hier vollständig die von Marchand beschriebenen kernhaltigen, blasigen Gebilde, die er als mit Glykogen fast vollkommen ausgefüllte Muskelzellen ansieht. Im vorliegenden Tumor ist das Glykogen vielmehr in Form von spärlichen feinsten Tropfen vorhanden, wie aus den Abbildungen ersichtlich ist, bald in der Mitte, bald ganz peripherisch, jedoch meistens im Protoplasma der Zellen selbst. Manchmal liegen die Glykogenschollen in kleinen Vacuolen (s. Fig. 9, 10, Taf. VII), wobei sie die letzteren nicht vollkommen ausfüllen. In einigen Fällen, wo das Protoplasma von der Zellmembram sich stellenweise abgelöst hat, liegt das Glykogen im Raume zwischen Zellprotoplasma und Zellmembran (s. Fig. 11, 12, Taf. VII).

Im Gegensatze zu diesem spärlichen Vorhandensein von Glykogen in den einzelnen Fasern und Zellen selbst, ist es ganz massenhaft

angehäuft zwischen denselben, also extracellulär, und zwar in Form von verschieden großen Kugeln.

In den epithelialen drüsigen Partien mit kubischem sowie Cylinderepithel liegt das Glykogen in Form von verschieden großen meist groben Schollen zu beiden Seiten des Kerns, also intracellulär. In großer Menge liegt es auch im Lumen derselben, den Zellen meistens dicht anliegend.

Auch im bindegewebigen Stroma findet sich sehr reichlich Glykogen, ganz besonders um die größeren Gefäße herum. Was die größeren Gefäße selbst anbelangt so findet sich massenhaft Glykogen im Lumen, sowie in den sämtlichen Schichten der Wände — ganz besonders sind es die größeren Gefäße, welche die Bronchien begleiten. Stellenweise haftet der Innenfläche des Endothels eine so dicke Schicht von feinsten Körnchen von Glykogen an, daß die Endothelkerne hier gar nicht mehr zu erkennen sind. In der Media der Arterien ist das Glykogen teils vereinzelt, teils in mehreren Tropfen in den glatten Muskelzellen selbst, teils im Bindegewebe zwischen den letzteren, ein Befund, den bereits Gierke (S. 527) bei dauernder Unterbindung der Arterie und Vene der linken Niere beschrieben hat.

Auch im Lumen dieser Gefäße und Kapillaren findet sich sehr viel Glykogen, deutlich in den Zwischenräumen zwischen den roten Blutkörperchen gelegen.

Stellenweise schien ein Glykogentröpfchen in den roten Blutkörperchen selbst zu liegen; doch läßt es sich nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es nicht etwa an der dem Auge zugewandten Oberfläche der roten Blutkörperchen sich befand. Über das Vorhandensein von Glykogen in roten Blutkörperchen fand ich nirgends Angaben. Best gibt nur an, daß feine Glykogenkörnchen bei Entzündungen sich in Blut- und Lymphgefäßen finden. Von den weißen Blutkörperchen ist es bekannt, daß sie namentlich bei Entzündung Glykogen enthalten. Ich selbst fand es vereinzelt in Form von ganz feinen Tropfen im Protoplasma der intravasculär gelegenen Lymphocyten. In den Bronchien findet sich das Glykogen in den sämtlichen Bestandteilen ihrer Wände, nur mit Ausnahme der Muskelfasern: Im Epithel, Bindegewebe, in den Blutgefäßen, sogar in den Nerven, wo das Glykogen manchmal als ganz vereinzelte feinste Körnchen auftritt; ferner auch im Knorpel wie es bereits Neumann nachgewiesen hat, und zwar in Form von feinsten Granula um den Kern herum, jedoch in mäßiger Menge. Am reichlichsten im ganzen Tumor findet sich das Glykogen gerade in der Adventitia der größeren Blutgefäße.

Am Hilus, im Bereiche des relativ gut ausgebildeten Lungengewebes findet sich das Glykogen in Form von verschieden großen Kugeln namentlich im Lumen der erweiterten mit respiratorischem Epithel ausgekleideten Alveolen. Es liegt hier entweder frei oder in kernlosen blasigen Kugeln, oder im Protoplasma der desquamierten runden Alveolarepithelien. Auch in wandständigen Alveolarepithelien ist Glykogen vorhanden, und zwar in

der Mitte des Protoplasmas sowie in Form eines schmalen Saumes, der dem gegen das Lumen gerichteten Rande der Zellen zugewandt ist.

Das bindegewebige Stroma enthält ebenfalls Glykogen, jedoch meistens extracellulär. Hier tritt es häufiger in Form von gleichmäßig kernkörperchengroßen Kugeln angeordnet auf.

Im Knorpel ist das Glykogen äußerst spärlich, nur hie und da im Protoplasma der Knorpelzellen oder im Kapselraume angeordnet. An einem Bronchus hatte das bindegewebige Perichondrium ziemlich viel Glykogen. Im allgemeinen ist es in den Gefäßen und Bronchien des Hilus äußerst spärlich vorhanden; das gleiche Verhalten, wie im Lungengewebe des Hilus zeigt das Glykogen im subpleuralen schmalen Streifen von Lungengewebe das ebenfalls, wie bereits erwähnt, kleine quergestreifte Muskelfasern enthält.

In der Pleura findet sich im Bindegewebe stellenweise ziemlich viel Glykogen in feinen Kugeln; dasselbe liegt auch in den Wänden der größeren Gefäße, sowie, wenn auch sehr spärlich, frei im Lumen der letzteren; in den Muskelfasern und Muskelzellen der Pleura läßt sich kein Glykogen nachweisen; ebenso nicht im Lymphknoten der Pleura.

Die rechte Lunge war, wie aus dem Protokolle ersichtlich ist, sehr klein und völlig luftleer; sie besteht histologisch aus foetalem Lungengewebe indem die Alveolen meistens so groß wie die Querschnitte von Harnkanälchen, und mit kubischem Epithel ausgekleidet sind. Seltener sind die Alveolen 2 oder 3mal so groß und haben dann mehr plattes Epithel. In diesen Aveolen ragen die Blutkapillaren sehr deutlich gegen das Lumen zu vor. Ferner finden sich hier mit einem Flimmerepithel ausgekleidete Bronchioli respiratorii; in den Alveolen sind stellenweise ziemlich viel desquamierte Alveolarepithelien, sowie spärliche Leukocyten vorhanden. Die Alveolarsepten sind stellenweise ziemlich breit und bestehen aus kernreichem, fein fibrillärem Bindegewebe, das sich nach van Gieson gelb färbt; hie und da findet sich hier auch eine eosinophile Zelle.

Die 1—2 mm Durchmesser haltenden Bronchien liegen wesentlich im Hilus. Auf einer Schnittfläche durch die ganze Lunge konnte man etwa 14 Querschnitte von Bronchien zählen, am Hilus der linken Lunge dagegen 25; sie sind abgesehen von der geringeren Zahl an Schleimdrüsen gut ausgebildet, und haben ein 2—3schichtiges Flimmerepithel. Nach außen vom Knorpel, der hier in Form von mehreren nebeneinander gelegenen Plättchen angeordnet ist, finden sich zahlreiche Nerven, sowie nur vereinzelte kleine Ganglien.

Die Alveolenwände, sowie die Bronchioli respiratorii entbehren der elastischen Fasern vollständig; die Blutgefäße, auch die kleinsten Übergangsgefäße, die innerhalb der Läppchen gelegen sind, haben deutlich ausgesprochene elastische Fasern und ganz besonders die größeren die Bronchien begleitenden Arterien und Venen. Hier sind die elastischen Elemente namentlich in der Media in Form von dicken sehr dicht gelegenen welligen Fasern angeordnet. Die Bronchien haben manchmal nur

in der Tunica propria äußerst spärliche elastische Fasern, in der Mehrzahl jedoch gar keine. Es sind also die elastischen Fasern der rechten Lunge im wesentlichen nur in den Gefäßen ausgebildet. Es handelt sich nun aber in unserem Falle um einen 33 Wochen alten Embryo, bei dem nach Teuffels genauen Untersuchungen die elastischen Elemente in den sämtlichen Lungengewebsbestandteilen vorhanden sein sollten; es treten nach ihm die elastischen Fasern zu allererst in den Arterien und Venen auf, und zwar schon im dritten foetalen Monat, am Ende des vierten und Anfange des fünften Monats um die Bronchien und dann auch an den Alveolen. Im sechsten Monate kann man sie in den Alveolarwänden immer auffinden, im siebenten Monate auch im Knorpel der Bronchien und im Zwischengewebe. Ein Vergleich unseres Befundes mit den Angaben Teuffels ergibt, daß die rechte Lunge in bezug auf die elastischen Fasern auf der Entwicklungsstufe des dritten Foetalmonates sich befindet; die kolossale Entwicklung der elastischen Fasern in den kleinen und großen Gefäßen könnte man vielleicht auch auf die hochgradige Anomalie des Herzens zurückführen; kurz wir hätten eine Hypoplasie der rechten Lunge vor uns. Eine Hypoplasie beider Lungen bei einem ausgetragenen, kräftig entwickelten Neugeborenen mit hochgradiger Cyanose und allgemeinen Hydrops bei zwar großem aber gut entwickeltem Herzen beschreibt auch Eppinger. Ich führe im folgenden das Citat Eppingers in bezug auf die Ergebnisse seiner mikroskopischen Untersuchung fast wörtlich an:

„Die mikroskopische Untersuchung deckte das höchst interessante Verhältnis auf, daß es sich um vollständig ausgebildetes luftführendes Lungengewebe in kleinem Maßstabe handelt, das großenteils des elastischen Gewebes entbehrt; es sind die kleinen Alveoli offen mit abgeplattetem Epithel ausgekleidet, in ihren Wandungen die weiteren Kapillaren und kernreiches Bindegewebe; nur der subpleurale Bezirk der Lunge führt Alveoli, in denen desquamierte d. h. lose epidermoidale Epithelien sich vorfinden. Die verhältnismäßig weiteren Bronchien sind von hie und da zweischichtigem, sonst einfachem zylindrischen Epithel ausgekleidet, das auf einer gefensterten elastischen Membran bzw. auf einem weitmaschigen Geflecht elastischer Fasern aufsitzt. Sonst sind ihre Wandungen drüsenarm und aus dick geschichtetem zellreichem faserigen Bindegewebe zusammengesetzt, in dem ebensowenig, wie in den Wandungen der Alveoli und der Infundibula elastisches Gewebes gefunden bzw. nachgewiesen werden kann. Dafür tritt dieses bei geeigneter Färbung (Weigert) in ausgezeichneter Weise in den Arterienwandungen hervor. Auch der Knorpel der Bronchien, wie auch das dicke und zellreiche interstitielle (perialveoläre und interlobuläre) Bindegewebe entbehren der elastischen Fasern. Es ist über allen Zweifel erhaben, daß in diesem Falle nur zu kleine Lungen vorliegen; diese Lungen sind aber eben zu klein, weil sie nicht vollständig bzw. der Reife der Frucht entsprechend, ausgebildet sind. Allerdings ist der alveoläre Bau der Lungen

bereits ausgesprochen. Die unvollständige Entwicklung aber erkennt man aus der mangelhaften Ausbildung des elastischen Gewebes. Vergleichen wir den Befund, den wir betreffs des elastischen Gewebes an den kleinen Lungen erhoben haben, mit den Ergebnissen der Teuffelschen Arbeit, so werden wir den Zustand derselben als auf dem Ende des vierten resp. Beginn des fünften foetalen Monates zu bestimmen haben. Auf diesem Stehenbleiben der Entwicklung basiert auch die Diagnose und bezeichnen wir diesen Zustand als Hypoplasie der Lungen.

Nach Linser, dessen Arbeit zwei Jahre vor derjenigen Teuffels erschienen ist, sollen dagegen die elastischen Fasern in den Lungen der Hauptsache nach erst post partum entstehen, und zwar durch Differenzierung präformierter gewöhnlicher Bindegewebsfibrillen. In seinen zwei ersten Schlußsätzen sagt derselbe zusammenfassend folgendes:

1. Das elastische Gewebe der Lunge bildet sich beim Menschen und wohl auch bei anderen Säugetieren erst nach der Geburt aus. Was im Embryonalleben davon vorhanden ist, kann nicht als voll angesehen werden, da es sich bei Färbungen auf elastische Fasern nur schwach färbt und damit als Vorstadium, als „junges elastisches Gewebe“ gekennzeichnet wird.

2. Nach der Geburt ist die Entwicklung des elastischen Lungengewebes eine rapide, indem schon nach einem Monat es seinen späteren Stand fast vollkommen erreicht.

Was den Glykogengehalt dieser rechten Lunge anbelangt, so finden wir es am meisten in den Lumina der Gefäße, und zwar hier so viel, daß es stellenweise nach der Bestschen Karminmethode gefärbt als eine künstlich injicierte rote Masse erscheint.

In geringer Menge liegt es in den Wänden der Gefäße, namentlich in der Adventitia und in dem, die Gefäße umgebenden Bindegewebe, und zwar hier in Form von dicht angeordneten, feinen Kugeln zwischen den Zellen, also extracellulär. Die Bronchien enthalten nur äußerst spärlich Glykogen, und zwar nur hie und da feinste Tropfen in den Knorpelzellen, während die Intercellularsubstanz nach Best eine leicht diffus rötliche Farbe annimmt; ebenso findet sich im Flimmerepithel nur hie und da ein Tröpfchen.

Im Lungengewebe selbst ist zwar auch Glykogen vorhanden, jedoch nicht so viel, wie in den entsprechenden Partien der linken Lunge. Es findet sich hier als feine Tropfen im Epithel und im Lumen der Alveolen, sowie in den bindegewebigen Septen — hier meist extracellulär.

In der Literatur fand ich, wie bereits in der Einleitung erwähnt, nur einen einzigen derartigen von Helbing im Jahre 1898 publizierten Fall. Im Sammelreferat der Krankheiten der Lunge von Eppinger und Schauenstein in den Ergebnissen des Jahres 1902, wo die gesamte Rhabdomyomliteratur zusammengestellt ist, findet sich mit Ausnahme des Falles

Helbings in den Lungen nichts Neueres angegeben. Da letzterer bis zur Stunde der einzige ist, und mancherlei Differenzen mit dem meinigen aufweist, so würde es sich auch verlohnen, auf die Abweichungen sowie die Analogien an dieser Stelle etwas näher einzugehen, was zugleich auch als Zusammenfassung der obigen Beschreibung dienen soll.

Bei Helbing handelt es sich um einen 23jährigen, unter den Erscheinungen einer linksseitigen Pleuritis verstorbenen Mann, in meinem Falle um eine in der 33. Woche tot geborene Frucht. Bei Helbing füllte die Lunge fast die ganze Thoraxhälfte aus, nur an der Basis ein ziemlich reichlicher blutiger Pleuraerguß.

Hier ist die linke Pleurahöhle nur von der Lunge allein eingenommen — kein Erguß. Bei Helbing hat der Tumor nicht die Form der Lunge, sondern löst sich, namentlich in den vorderen Partien, in weißliche Knoten auf und erscheint als weißgelbliches fibrinähnliches Gewebe, das in den unteren Partien der Lunge mehr rötlich erscheint. Hier hat der Tumor im wesentlichen die Form der Lunge nachgeahmt, jedoch mit nur einem Lappen, und ist etwa fünfmal so schwer, wie die rechte Lunge. Auf der Schnittfläche besteht der Tumor aus graurötlichem homogenen, glatt glänzenden Gewebe mit zahlreichen Querschnitten von Gefäßen und Bronchien, sowie mehreren Cysten am unteren Pole; in beiden Fällen kein lufthaltiges Gewebe.

Der Fall Helbing zeigte umfangreiche Nekrosen und Blutungen, sowie schon makroskopisch wahrnehmbare Einsprengungen von hyalinen Knorpelinseln. Hier war weder von dem einen noch von dem anderen etwas zu sehen; auch die histologische Untersuchung ergibt mancherlei Differenzen: Der Hauptsache nach bestand der Tumor Helbing aus lymphoiden Zellen, welche ausgedehnte Nekrosen zeigten, mit an den Grenzen zwischen den ersteren und den nekrotischen Partien eingestreuten Riesenzellen, ferner aus Zellen von bindegewebigem Charakter, die stellenweise so geformt und angeordnet sind, wie im Schleimgewebe. Das Stroma bestand aus nach van Gieson sich rot färbendem, fibrillärem, kernarmen Bindegewebe, was dem höheren Alter des Patienten entsprach; in

diesem foetalen Tumor sind, wie aus der obigen Beschreibung hervorgeht, nur hie und da spärliche Lymphocyten vorhanden, und das nur fast ausschließlich in den Wänden der Bronchioli resp. sowie der kleineren Bronchien, und sind also vielleicht nur als kleine Lymphknötchen anzusehen. Die hier angetroffenen spärlichen Riesenzellen waren stets zwischen den anderen kernhaltigen Muskelzellen gelegen und ließen hie und da eine Andeutung von der anisotropen Substanz in Form von schwarzen Punkten und Streifen (nach Heidenhain) erkennen; sie wären also hier nicht zu den Fremdkörperriesenzellen, sondern zu den Muskelzellen zu rechnen.

Das bindegewebige Stroma besteht aus feinsten, keine collagene Substanz enthaltenden und daher nach van Gieson sich gelb färbenden Fasern, was dem embryonalen Stadium der Lunge entspricht. Die quergestreiften Muskelfasern, die das Hauptinteresse des Tumors bilden, waren bei Helbing nicht auf allen Schnitten zu finden, er konnte vielmehr in zahlreichen Präparaten keine nachweisen; in unserem Falle sind sie durchwegs, nur mit Ausnahme der spärlichen Partien am Hilus sowie eines schmalen subpleuralen Streifens, sehr gut und reichlich ausgebildet, so daß man bei schwacher Vergrößerung (bei van Gieson-Färbung) durch die leuchtend gelbe Farbe der Muskelfasern die hellgelbe Farbe des Stromas schwer erkennen kann. Auch die Struktur der einzelnen Fasern bietet ganz wesentliche Unterschiede dar (leider hat Helbing keine Abbildungen gegeben). Die Querstreifung zeigte, wie er angibt, wechselnde Verhältnisse. Nur bei den isolierten Fasern war eine deutliche Querstreifung vorhanden, während sie bei den in langen Zügen verlaufenden Bändern nur schwach angedeutet war und auch nur selten die ganze Breite der Faser einnahm.

In unserem Falle ist die Querstreifung überall sehr gut ausgebildet, so daß sie schon mit Obj. 3 u. Okul. I deutlich zu erkennen ist. Bei Anwendung der Ölimmersion läßt sich sogar, wie oben erwähnt, an richtig differenzierten Heidenhainschen Eisenhämatoxylin-Präparaten innerhalb der isotropen hellen Substanz die dunkle Krausesche Querlinie, in der anisotropen dunklen die Hensensche helle Mittelscheibe

erkennen; wenn hier manchmal die Querstreifung nicht deutlich zu erkennen ist, so ist es nur auf ungleichmäßige bzw. zu starke Differenzierung zurückzuführen; meine ersten Präparate waren in dieser Beziehung sehr mangelhaft, bei größerer Übung gelang es jedoch, die Fasern mit schwach ausgeprägter Querstreifung sehr deutlich quergestreift zu bekommen. Muskelzellen mit anisotroper Substanz in beiden Fällen vorhanden; bei mir ist jedoch die Form derselben sehr mannigfaltig (s. Taf. VII) und nicht regellos zerstreut und isoliert, sondern in kleinen Gruppen zwischen den Muskelbündeln angeordnet.

Ein Sarkolemm konnte auch ich nie an den Fasern mit Sicherheit nachweisen, nur an den quergestreiften Fasern der Pleura könnte vielleicht, wie bereits gesagt, die Hülle über dem am Rande der Faser gelegenen Kern in diesem Sinne gedeutet werden.

Der Helbingsche in Formol fixierte Tumor zeichnete sich durch den vollständig negativen Gehalt an Glykogen aus, in meinem Falle zeigten sowohl die in Formol, wie die in Alkohol fixierten Schnitte mit der Langhansschen Jod- und der Bestschen Karminfärbung äußerst reichlichen Glykogengehalt, und zwar in den sämtlichen Bestandteilen des Tumors; am meisten jedoch im Lumen sowie in den Wänden der Gefäße. Auch die Muskelfasern selbst enthalten, wie die Abbildungen zeigen. Glykogen. Ferner hat Helbing innerhalb des Tumorgewebes größere Gefäße und Bronchien vollständig vermißt.

Die äußerst reichlichen, verschieden weiten Gefäße, die dem von ihm beschriebenen Tumor einen stellenweise angiomatösen Charakter verliehen, bestanden nur aus einem Endothel ohne jegliche Anordnung von elastischen Fasern. In meinem Falle finden sich innerhalb des Tumors selbst sehr viele große und aus sämtlichen drei Schichten bestehende Gefäße mit äußerst reichlichen elastischen Fasern, namentlich in der Media. Ferner sind etwa sechs Querschnitte von größeren, gut ausgebildeten Bronchien vorhanden; sie liegen in der Nähe der größeren Gefäße. Der Befund von größeren Gefäßen und Bronchien innerhalb des Tumors selbst könnte die Annahme zulässig machen, daß der Tumor sich hier nicht an Stelle der linken Lunge, wie bei Helbing, sondern innerhalb der bereits

angelegten linken Lunge selbst sich entwickelt habe, die infolge dieser Anomalie auf einer frühen Entwicklungsstufe zurückgeblieben ist. Die hier gefundenen Bronchien sind normal ausgebildet und mit Knorpelplättchen versehen; sie zeigen jedoch eine sehr auffällige und meines Wissens bis jetzt noch nicht beobachtete Tatsache; ihre Muskelschicht besteht nämlich nicht, wie gewöhnlich, aus glatten Muskelfasern, sondern aus quergestreiften, die sich auch ziemlich oft an der äußeren Seite des Knorpels befinden; besonders reichlich aber sind sie in denjenigen Bronchien entwickelt, wo der Knorpel vollständig fehlt; elastische Fasern zeigen sie nicht.

Ein epithelialer Anteil in Form von Hohlräumen und drüsenähnlichen Gebilden soll im Tumor Helbings nur in untergeordneter Weise ausgebildet gewesen sein, während im vorliegenden Falle die drüsigen Partien ebenso reichlich ausgebildet sind, wie die Muskelfasern selbst, so daß man hier von einem Adenorhabdomyom sprechen kann.

Wie ist nun der Befund der quergestreiften Muskelfasern in der Lunge zu erklären?

Marchand nimmt für die Rhabdomyome im allgemeinen eine verschiedene Genese an; er teilt sie ein 1. in solche, die durch Wucherung vorhandener, normaler, quergestreifter Muskulatur entstehen; 2. solche, die auf Verschleppung quergestreifter Muskulatur in Organe, welche normalerweise keine solche besitzen, beruhen, und 3. in solche, die aus einer Metaplasie von glatten in quergestreifte Muskelzellen ihren Ursprung nehmen.

Zu welcher Gruppe gehört nun das vorliegende Rhabdomyom?

Jedenfalls nicht zur ersten, die ohne weiteres auszuschließen ist, denn es kommen innerhalb der Lungen nirgends normalerweise quergestreifte Muskelfasern vor. Eine Metaplasie von glatten Muskelfasern in quergestreifte ist nicht wahrscheinlich, denn ich fand nirgends im Stroma zwischen den Alveolen glatte Muskelfasern; auch in den Bronchien mit quergestreiften Muskelfasern konnten neben den letzteren keine glatten nachgewiesen werden und ich sah daher nirgends Übergangsbilder von glatten in quergestreifte Muskelfasern. Allerdings ist sehr

auffällig, daß die in den Bronchialwänden gefundenen quergestreiften Muskelfasern die gleiche Lage haben, wie die glatten, was eventuell für eine Metaplasie sprechen könnte; das einzig plausible wäre hier, den Befund der quergestreiften Muskelfasern auf eine Bildungsanomalie der linken Lunge und Bronchien zurückzuführen, und zwar in dem Sinne, daß es sich hier um eine foetale Keimversprengung von den benachbarten Myotomen handelt; das exzessive Wachstum dieses Keimes von quergestreifter Muskelfaser hemmte vielleicht die weitere Entwicklung des Lungengewebes selbst; wir können also auch diesen Tumor, wie den Helbingschen, zu den Teratomen rechnen. Für diese Annahme spricht auch seine Kombination mit den drüsigen Elementen; ein Teil der letzteren wäre zwar aus oben angeführten Gründen zum foetalen Lungengewebe zu rechnen, ein anderer Teil ist jedoch auf adenomatöse Wucherung zurückzuführen, denn es bilden hier die drüsigen Partien im Gegensatz zum Falle Helbing einen sehr wesentlichen Bestandteil, wie aus der Abbildung ersichtlich ist. Ferner spricht noch für eine direkte Vermehrung von drüsigen Elementen der Umstand, daß in den größeren wie kleineren mit Flimmerepithel ausgekleideten Räumen das Epithel sich in papillenähnliche Falten ordnet, welches fast das ganze Lumen völlig ausfüllt. Die im Tumor Helbing vorkommenden versprengten Knorpelinseln, welche die teratoide Natur des Tumors allerdings sehr wesentlich unterstützen, fehlen hier vollkommen; können nicht im gleichen Sinne hier vielleicht statt dessen die außerordentlich große Zahl der Ganglien im linken Lungenhilus gedeutet werden?

Um es kurz zusammenzufassen, handelt es sich hier um ein kongenitales Adeno-Rhabdomyom der linken Lunge, das sich wahrscheinlich durch Kombination einer adenomatösen Wucherung der epithelialen Lungenanlage mit verirrten Muskelkeimen aus den benachbarten Myotomen entwickelt hat.

Also liegt hier ein Teratoid vor, das in einer bereits angelegten Lunge entstanden sein mußte. Für so eine Annahme spricht der Befund von Bronchien und den sie begleitenden größeren Gefäßen innerhalb des Tumors selbst, sowie die Form des letzteren. Ob der Umstand, daß in den Bronchien innerhalb des Tumors die quergestreiften Muskelfasern die Stelle

der glatten einnehmen, für die Annahme einer eventuellen metaplastischen Entwicklung der quergestreiften aus der glatten Muskulatur zu verwerten wäre, möchte ich dahingestellt sein lassen.

Zum Schluß möchte ich noch die Frage aufwerfen, ob hier der besondere Reichtum des Blutes an Glykogen nicht mit der myomatösen Degeneration der linken Lunge im Zusammenhang stehe, dann ist doch bekanntlich die quergestreifte Muskulatur eine der Hauptstätten für Glykogenablagerung?

Ich möchte auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Chef und Lehrer Herrn Professor Dr. Theodor Langhans meinen herzlichen Dank aussprechen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VII.

Fig. 1. Im gefäßreichen Stroma eosinrot gefärbte Bündel von quergestreiften Muskelfasern mit drüsigen, epithelialen Gebilden (Obj. 3, Okul. 1, Leitz).

Fig. 2. Bündel von verschieden dicken quergestreiften embryonalen Muskelfasern. Bloß die isotrope helle und die anisotrope dunkle Substanz angegeben.

Fig. 3. Quergestreifte Muskelfaser aus der Pleura mit deutlich ausgeprägter Krausescher Linie in der isotropen hellen Substanz. — Fig. 2 und 3 mit Heidenhainscher Eisenhämatoxylinfärbung und bei Ölimmersion.

Fig. 4. Links Tumorläppchen, rechts foetales Lungengewebe. Aus dem ersteren erstrecken sich Bündel von quergestreiften Muskelfasern durch das bindegewebige Septum hindurch zum Lungengewebe, verlaufen hier eine gewisse Strecke lang und hören wie abgeschnitten auf. (Obj. 3, Okul. 1, Hämalaun-Eosin.)

Fig. 5. Ein Stück aus der Wand eines Bronchus mit Knorpel innerhalb des Tumors selbst. Nach innen sowie nach außen vom Knorpel Bündel von embryonalen schmalen deutlich quergestreiften Muskelfasern. (Obj. 3, Okul. 1, Leitz. Heidenhains Eisenhämatoxylin.)

Fig. 6. Glykogenfärbung nach Best. a Glykogen dem Endothel anhaftend; a_1 dasselbe mit Immersion; b Gefäßwand von feinsten Tropfen von Glykogen durchsetzt; c Bindegewebe um das Gefäß herum; c_1 dasselbe mit Immersion; d und e 2 Kapillaren. Im Lumen derselben viel Glykogen in Form von verschieden großen Schollen; die hellgrünen Kugeln — rote Blutkörperchen. (Fig. 6 mit den Abteilungen a, b, c mit Obj. 3, Okul. 1 Zeiss gezeichnet. a_1, c_1 d und e mit Immersion.)

Fig. 7. Übersichtsbild. Glykogen im Lumen der drüsigen Gebilde ganz massenhaft, in den Epithelzellen, Muskelfasern, Muskelzellen sowie im Gewebssafte zwischen denselben.

Fig. 8. 2 quergestreifte Muskelfasern, Glykogen am Rande der Fasern in Form von feinsten Punkten.

Fig. 9, 10, 11, 12. Muskelzellen mit Glykogen nach Best; in 11 und 12 die Zellmembran von den Zellen losgelöst.

Fig. 13. Muskelfaser ohne Querstreifung mit grobscholligem Gykogen neben diffus roter Verfärbung der Faser.

Fig. 14. Blutkapillare mit feinsten Glykogenschollen zwischen den roten Blutkörperchen. Stellenweise scheinen sie innerhalb der letzteren selbst zu liegen. — Fig. 7—14 mit Ölimmersion.

Fig. 15—23. Muskelzellen von verschiedener Form und Größe, ein- und mehrkernig ohne anisotrope Substanz, oder die letztere ist in Form von schwarzen Punkten und Streifen angeordnet (Eisenhämatoxylin nach Heidenhain, Ölimmersion).

Literatur.

Best, Über Glykogen, insbesondere seine Bedeutung bei Entzündung und Eiterung. Zieglers Beiträge XXXIII.

Eppinger und Schauenstein, Krankheiten der Lungen. Ergebnisse der allg. Pathol. und pathol. Anat. 1902, VIII. 1, S. 265.

Gierke, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Zieglers Beiträge Bd. 37, 3. Heft, 1905, S. 502.

Helbing, Über ein Rhabdomyom an der Stelle der linken Lunge. Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Ant., Bd. IX, 1898, Nr. 11, S. 433.

Linser, Über den Bau und die Entwicklung des elastischen Gewebes in der Lunge. Anat. Hefte 42/45, 1900.

Langhans, Über Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten. Dieses Archiv, Bd. 120, 1890.

Lubarsch, Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerungen. Dieses Archiv, Bd. 183, Heft 2, 1906, S. 188.

Derselbe, Glykogendegeneration. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der Pathologie I, 2, 1895.

Marchand, Über eine Geschwulst aus quergestreiften Muskelfasern mit ungewöhnlichem Gehalte an Glykogen, nebst Bemerkungen über das Glykogen in einigen foetalen Geweben. Dieses Archiv, Bd. 100, 1885, S. 42.

Stieda, Einiges über Bau und Entwicklung der Säugetierlungen. Zeitschrift für wissenschaftl. Zoologie, Bd. 30, Supplement.

Czyhlarz, Über ein Pulsionsdivertikel der Trachea mit Bemerkungen über das Verhalten der elastischen Fasern an normalen Tracheen und Bronchien. Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anat. 1897, Bd. VII, Nr. 18, S. 721.

Teuffel, Entwicklung des elastischen Gewebes der Lungen. Archiv für Anat. u. Physiol., anat. Abteilung, 1902, 5.—6. Heft, S. 377.

XIV.

Zur Kenntnis des myoblastischen Sarkoms.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Halle a. S.)

Von

Dr. Hans Kathe,

Assistenten des Institutes.

(Hierzu Tafel VIII.)

Die von den glatten Muskelzellen ausgehenden homoiotypen Geschwülste gehören, zumal am weiblichen Genitalapparat, zu den alltäglichen Befunden und dürfen sowohl in klinischer als pathologisch-anatomischer Hinsicht — abgesehen vielleicht von der Ätiologie — zu den am besten erforschten Tumoren gerechnet werden. Anders verhält es sich mit den heterotypen Geschwülsten dieser Gewebsart. Zwar wurde bereits 1876 von Brodowski ein derartiger Tumor beschrieben, wenn auch bezüglich seiner Histogenese unrichtig gedeutet; in letzter Zeit sind eine Reihe Arbeiten mit teilweise bemerkenswerten Resultaten über diesen Gegenstand erschienen, ohne daß man jedoch sagen könnte, die widerstreitenden Meinungen hätten sich zu einer einheitlichen Anschauung über das Wesen dieser nicht gerade häufigen Tumoren, über ihre Morphologie und Genese geklärt. Zweifellos bedarf es noch eines größeren kasuistischen Materials, um mit dessen Hilfe die noch schwebenden Fragen zu entscheiden.

Von diesem Gesichtspunkte aus möchte ich über einen zu jener Gruppe gehörenden Tumor berichten, der zwar nur einen bei der Sektion erhobenen Nebenbefund darstellt, aber in mehrfacher Hinsicht einiges Interesse beanspruchen darf.

Ich fand die Geschwulst bei einem 57 Jahre alten Arbeiter, der auf dem Transport zum Krankenhause starb und dessen Leiche dem Institut polizeilicherseits zur Feststellung der Todesursache überwiesen war. Abgesehen von der Mitteilung, daß der Verstorbene Potator gewesen war, ließen sich weitere anamnestische Daten nicht erbringen.

Die Beschreibung des Tumors gebe ich nachher aus dem Sektionsbericht vom 6. April 1906 in extenso wieder. Den

übrigen Leichenbefund will ich der Vollständigkeit halber wenigstens kurz erwähnen:

Die Muskulatur des dilatierten, schlaffen Herzens wies chronische fibröse Myokarditis, fettige Degeneration und braune Atrophie auf, (die causa mortis). In den Oberlappen der hyperämischen, oedematösen, stellenweise sogar bronchopneumonisch infiltrierten und mit dem Brustkorb fibrös verwachsenen Lungen fanden sich ältere verkäste tuberkulöse Herde in peribronchialer Anordnung, deren einer bereits eitrig eingeschmolzen war. Die bronchialen und mesenterialen Lymphdrüsen zeigten mehr oder minder hochgradige Verkäsungen. Die Leber, die Milz und die Nieren boten das Bild der venösen Stauung, ebenso die katarrhalisch veränderte Magenschleimhaut. Die Mucosa des Ileums enthielt mehrere ältere tuberkulöse Geschwüre. Schließlich bestand noch Leptomeningitis chronica, Hydrocephalus ext. und int. sowie Oedem des Gehirns.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle bot sich folgendes Bild: Das fettarme Netz war aufgerollt, so daß sich der Verlauf der wenig geblähten Dünndarmschlingen gut übersehen ließ. Zwischen dem etwas nach rechts verlagerten Jejunum und der Flexura coli sinistra drängte sich von der hinteren Wand des Abdomens her ein vom Peritonaeum bedeckter, halbkugeliger Tumor vor. An einzelnen Stellen zogen vom Überzuge der Geschwulst zu den anliegenden Darmschlingen nicht allzu derbe fibröse Stränge, die teilweise reichlich vaskularisiert waren. Der plastisch-peritonitische Prozeß befand sich offenbar also noch im Stadium des Fortschreitens. Nach Lösung dieser Verwachsungen zeigte es sich, daß der Tumor der Flexura duodeno-jejunalis, die er etwas nach rechts verdrängt hatte, dicht anlag. Das Peritonaeum schlug sich an der Berührungsstelle vom Darm direkt auf die Geschwulst über. Nachdem nun der Darm unterhalb derselben abgebunden und herausgenommen war, ließ sich der Tumor gut übersehen und frei präparieren. Er hatte sich im retroperitonäalen Bindegewebe dicht unterhalb des Pankreas entwickelt und überragte mit seinem rechten Rande die Medianlinie des Körpers um einige Zentimeter. Die Aorta war nur durch eine dünne Lage lockeren Bindegewebes von ihm getrennt. Überhaupt ließ sich die Geschwulst unschwer ausschälen, nur mit der Flexura duodeno-jejunalis war sie in der Ausdehnung etwa eines Fingergliedes, jedoch ohne Stielbildung, innig verwachsen.

Der etwa zwei Fäuste große, 500 g schwere Tumor machte den Eindruck einer Cyste mit schwappender Fluctuation. Er hatte im ganzen eine leicht ovoide Gestalt mit mäßiger Abplattung im Dickendurchmesser. Sein Peritonäalüberzug zeigte auf der Vorderfläche eine unregelmäßig gestaltete, nahezu knorpelharte, weißglänzende, fibröse Verdickung, deren Ränder meist scharf und etwas erhaben gegen die übrige Geschwulst abgesetzt waren. Die Oberfläche der letzteren, die einen blaßbraunroten Farbenton aufwies, war knollig, buckelig gestaltet; besonders in den Randpartien, weniger auf der Hinterfläche. Unter dem peritonäalen

bzw. fibrösen Überzuge glaubte man stellenweise eine faserige Struktur des Tumors zu erkennen, ähnlich wie man sie z. B. am geblähten Dickdarm sieht.

Die Schleimhaut des Darmes zeigte, soweit der Tumor mit der Flexura duodeno-jejunalis verwachsen war, an welcher Stelle auch eine geringe quere Verengerung des Lumens infolge der Verlagerung bestand, keinerlei makroskopisch erkennbare Veränderungen.

Der Tumor wurde in toto in Formol eingelegt und nach mehrtägiger Fixation geöffnet. Dabei ergab sich, daß die Wand dieser Cyste, oder richtiger Pseudocyste, auffallend dünn war, vielfach betrug die Dicke nur einige Millimeter, an der stärksten Stelle etwa 1 cm. Gefüllt war der Hohlraum mit schokoladefarbenen, breiig-flüssigen, größere und kleinere leicht zerdrückbare Bröckel enthaltenden Massen. Die Innenfläche der Cystenwand zeigte eine recht unregelmäßige Gestaltung. Sie war mit Gewebsfetzen und warzenförmigen, krümeligen Erhebungen von braunroter Farbe bedeckt. Die Wand besaß auf der Schnittfläche bei gelblich-bräunlicher Farbe eine gleichmäßig opake, tumorartige Beschaffenheit, ohne irgendwelche Zeichnung. Nach der Innenfläche der Wand zu nahm der braune Farbenton immer mehr an Intensität zu, die innersten Partien glichen in der Farbe durchaus den breiigen Inhaltsmassen. Das Gewebe ließ sich, auch in den peripherischen Schichten des Tumors, leicht zerreißen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden zahlreiche Stückchen aus den verschiedensten Partien des Tumors entnommen, und entweder gleich mit dem Gefriermikrotom oder nach voraufgegangener Härtung in Alkohol bzw. in Aceton und Einbettung in Paraffin und Celloidin geschnitten.[1])

Eigentümlich war das histologische Bild des Tumors. (Fig. 1, Taf. VIII) Bei Anwendung schwacher Vergrößerung und bei flüchtiger Betrachtung erinnerte es an ein Leiomyon mit sehr reichlicher Gefäßentwicklung, eventuell auch an ein Spindelzellensarkom mit auffallender Durchflechtung der Zellzüge. Die genaue Beobachtung der einzelnen Zellformen und ihrer Struktur, des Verhaltens des Stromas und der Zwischensubstanz usw. führte mich schließlich zu der Überzeugung, daß die Geschwulst in die Gruppe der zur glatten Muskulatur in Beziehung stehenden heterotypen Tumoren gehöre.

Die Variabilität der Zellformen ist eine ungewöhnlich große, wie etwa in einem Granulationsgewebe, das alle Übergänge

[1]) Die einzelnen angewandten Färbemethoden werde ich gelegentlich der nun folgenden Besprechung des histologischen Befundes kurz erwähnen.

von unbestimmter Keimzelle mit embryonalem Habitus bis zur differenzierten Bindegewebszelle zeigt; nur besteht eine große Regellosigkeit in der Anordnung der Zellverbände. Vorherrschend ist die Zelle von spindeligem Typus. Ihre Länge ist recht wechselnd; meist hinter der der normalen glatten Muskelzelle zurückbleibend, nimmt sie vereinzelt wieder kolossale Dimensionen an (Fig. 3, Taf. VIII). In letzterem Falle verliert sie auch ihre gleichmäßige Form, ihre Konturen sind wie verzerrt. Besonders interessant und für die Klassifikation des Tumors von ausschlaggebender Bedeutung sind die Kernformen der Spindelzellen. Vielfach haben die Kerne eine ausgesprochene stäbchenförmige Gestalt, übertreffen aber die normaler glatter Muskelzellen fast durchgehends an Länge und Dicke, außerdem sind sie nur selten so gleichmäßig geformt wie diese. Wir bemerken Verbiegungen, halbmondförmige Krümmungen der Achse, hantelartige Einschnürungen, Auftreibungen, pfriemenartige Zuspitzungen der Enden.

Da und dort zeigen die Kerne eine rein spindelige Gestalt mit wechselnder Dicke und Länge. Die beschriebenen Zellen von ungewöhnlicher Größe enthalten entweder je einen Kern von riesiger Dimension — stellenweise sind die Kerne vier- bis fünfmal so lang und drei- bis viermal so dick wie die der übrigen Zellen —, von Stäbchen- und Spindelform, glatter und verzerrter Kontur; oder aber im Protoplasma einer Zelle liegen einige, auch fünf bis sechs, mehr oder minder schlanke Kerne (Fig. 1 u. 4, Taf. VIII). Die große Regellosigkeit der beschriebenen Kernformen, die ja im Sarkomen keine seltene Erscheinung ist, läßt sich am besten als eine Verwilderung bezeichnen. Diese eigentümlichen Kernbilder gleichen in weitgehendem Maße den von Ulesko-Stroganowa, Mastny und Morpurgo in heterotypen Geschwülsten der Uterusmuskulatur beschriebenen. Die spindeligen Zellen, die im allgemeinen etwas kleiner sind als glatte Muskelfasern, besitzen durchschnittlich einen relativ großen Kern, während ihr Protoplasma nur spärlich ist. Irgendwelche besondere Strukturen habe ich an letzterem nicht wahrnehmen können. Ebensowenig an den übrigen Zellformen, die den Tumor noch zusammensetzen. Weiterhin finden wir nämlich Zellen von spindeliger, ziemlich

kurzer Form mit ovalem Kern, Zellen, die sich von denen eines typischen Spindelzellensarkoms kaum unterscheiden dürften, und schließlich eiförmige oder runde Zellen mit ebenso geformten Kernen, wie wir sie in Geschwülsten mit geringster Gewebsreife als Hauptbestandteil anzutreffen gewohnt sind (Fig. 3 und 4, Taf. VIII). Im vorliegenden Falle gestaltet sich das Verhältnis derart, daß die höher differenzierten Zellen prävalieren, die minder differenzierten jedoch an Zahl zurückstehen. Naturgemäß sind die Übergänge der Zellformen keine scharfen, allenthalben finden sich Zwischenglieder. Zu erwähnen hätte ich dann noch, daß, abgesehen von den oben beschriebenen einkernigen Riesenzellen, auch noch typische mehrkernige auftreten, jedoch in spärlicher Zahl (Fig. 4, Taf. VIII).

Der Chromatinreichtum der verschiedenen Kernformen ist sehr wechselnd, so daß sich keine Gesetzmäßigkeit erkennen läßt, höchstens insofern, als die ungewöhnlich großen Kerne durchweg sehr viel Chromatin enthalten und zum Beispiel bei der Hämalaunfärbung als schwarzblaue Flecke imponieren. Weitere Veränderungen der Kerne werde ich bei Besprechung der regressiven Metamorphose, der einzelne Bestandteile der Geschwulst in ausgedehntestem Maße anheimgefallen sind, kurz erwähnen. Kernteilungsfiguren habe ich nicht mit Sicherheit konstatieren können, was wohl einerseits in der relativ späten Sektion und weiter in der Art der Fixierung begründet ist. Klumpige, unregelmäßige Kerne, die sich mehrfach fanden, dürften wohl als unterbrochene Karyokinesen gedeutet werden.

Die Intercellularsubstanz ist gut ausgebildet (Fig. 3, Taf. VIII), bereits bei der gewöhnlichen Hämalaun-Eosin-, besser bei der van Gieson-Färbung sichtbar. Ganz besonders schöne und distinkte Bilder gibt die Mallory-Ribbert-Methode. In zellreichen Partien sieht man auf etwas dicken Schnitten jede Zelle von feinsten leichtgewellten Fäserchen umgeben, in Bezirken mit relativ spärlichen cellularen Bestandteilen bildet die Zwischensubstanz breitere Lagen, deren fibrilläre Struktur jedoch immer noch deutlich erkennbar ist.

Das Stroma der Geschwulst ist sehr dürftig entwickelt. Es wird lediglich durch die Gefäße gebildet, deren Bau von der Norm allerdings ganz beträchtlich abweicht. Nur selten

trifft man auf feine, durch ein Endothelrohr gebildete Kanäle, die man als Kapillaren ansprechen kann. Meist sind die Gefäße zu großen, lakunenartig gestalteten Räumen erweitert, entweder ebenfalls nur mit Endothel ausgekleidet, an das nach außen hin direkt Tumorzellen grenzen, oder aber es besteht eine wirkliche Wand, die sich aus faserigem Bindegewebe und glatten Muskelzellen zusammensetzt, welch letztere jedoch Übergänge zu den oben beschriebenen Spindelzellen mit unregelmäßig stäbchenförmigen und ovalen Kernen zeigen. Die Anordnung der einzelnen Wandelemente ist nicht derartig regelmäßig, wie wir sie sonst bei Gefäßen zu sehen gewohnt sind, und dementsprechend ist es auch unmöglich, eine genaue Scheidung in Arterien und Venen durchzuführen. Abgesehen von den den Gefäßwänden zugehörigen Bindegewebszügen habe ich mit Sicherheit keine in den übrigen Partien der Geschwulst nachzuweisen vermocht, auch nicht in den für derartige Untersuchungen besonders günstigen nach van Gieson und Mallory-Ribbert gefärbten Präparaten.

Anders verhält es sich mit den elastischen Fasern (Resorcin-Fuchsin-Weigert). Wie leicht erklärlich, treten sie vorwiegend in den Gefäßwänden auf, jedoch in ziemlich regelloser Anordnung und durchaus nicht bei allen Gefäßen.

Wir dürfen wohl die Bildung der elastischen Faser als den Ausdruck einer gewissen physiologischen Leistung der Gewebe auffassen. Wir sehen in unseren Präparaten die elastischen Fasern in Form breiter, gewellter Bänder, etwa nach Art der Elastica interna der Arterien, auftreten, jedoch keineswegs in der ganzen Circumferenz des Gefäßes, sondern nur in kleinen Abschnitten, deren Zwischenräume entweder keine oder nur schmale, gleichmäßig gestreckte Fasern zeigen. Wir sehen ferner Gefäße mit relativ dicken Wandungen jeglichen elastischen Gewebes entbehren, während wieder andere unter ihrer Endothellage eine ganz zarte Elastica aufweisen, an die unvermittelt die Tumorzellen grenzen. Dieses Verhalten zwingt zu dem Schluß, daß im vorliegenden Tumor, wenn ich so sagen darf, die physiologischen Leistungen planlos erfolgt sind, ohne Rücksicht auf die künftige funktionelle Leistung der betreffenden Gewebe.

Von besonderem Interesse ist weiterhin das Auftreten elastischer Fasern im Parenchym der Geschwulst. Wenn auch nicht gerade häufig, sieht man nur unter Anwendung starker Vergrößerung in der Zwischensubstanz zarte Fasern verlaufen. Irgendwelche Beziehungen zu dem elastischen Gewebe der vielfach entfernt liegenden Gefäße glaube ich unter Berücksichtigung der mikroskopischen Bilder ausschließen zu können, und ich muß daher annehmen, daß die Zwischensubstanz des Tumors imstande war, die Neubildung elastischer Fasern zu leisten.[1])

Nach Besprechung der einzelnen Geschwulstkomponenten, des Parenchyms und des Stromas, bedarf es noch, soweit dies nicht bereits gelegentlich geschehen ist, einer kurzen Erläuterung des architektonischen Aufbaues des Tumors aus diesen Elementen. Die Geschwulst wird allenthalben, abgesehen von der Verwachsungsstelle mit dem Darm, durch eine mehr oder minder derbe Kapsel, deren Zusammensetzung ich noch zu beschreiben habe, scharf gegen die Umgebung abgesetzt. Dieser Kapsel, und zwar ebenfalls scharf von ihr getrennt, liegt die nur relativ dünne, noch erhaltene Tumorschicht an. Ich erwähnte bereits, daß im mikroskopischen Bilde vor allem unregelmäßig verlaufende, sich durchflechtende, bündelartig angeordnete Züge spindeliger Zellen in Erscheinung treten. Weite Bluträume durchsetzen das Geschwulstgewebe in reicher Zahl. Ganz unwillkürlich sucht das Auge bestimmte Lagebeziehungen zwischen diesen beiden Komponenten zu finden. Und daß solche tatsächlich existieren, läßt sich nicht leugnen. Man sieht häufig sich ein Zellenbündel von der Kontinuität der Gefäßwandung loslösen, um entweder in die Wand eines anderen Gefäßes überzugehen, oder aber nach fächerförmiger Zerteilung in die Tumormasse sich aufzulösen. Streben derartige Zellzüge einander zu, so resultieren spitzbogenförmige, divergieren sie, so kommen akanthusblattartige Bilder zustande.

[1]) Ferner habe ich in den Gefäßwänden, aber auch zwischen den Tumorzellen feinkörnige bis schollige Massen gefunden, welche die Elastinreaktion gaben. Dieser Befund stimmt demnach mit den von B. Fischer gemachten Erfahrungen (dieses Archiv Bd. 176) überein.

Das beschriebene Verhalten der Zellzüge zu den Gefäßen ist übrigens durchaus kein konstantes. Oft verlaufen erstere lange Strecken durch die Tumormasse, ohne augenscheinlich Beziehungen zu letzteren zu gewinnen. Ich nehme auch keineswegs eine Genese des Geschwulstgewebes aus Elementen der Gefäßwand an. Die Anordnung der übrigen oben charakterisierten Geschwulstzellen, die fortschreitend eine immer geringere Differenzierung zeigen, bis zu den rundlich gestalteten, die wir einfach als Keimzellen bezeichnen dürfen, die Anordnung dieser Zellen untereinander und ihre Lagebeziehungen zu den Gefäßen und den Zügen der mit stäbchenförmigen Kernen versehenen Zellen ist keine regelmäßige. Ich habe allerdings auch Bilder gesehen, wie sie in der Literatur mehrfach bei Beschreibung von Tumoren dieser Gruppe erwähnt werden: Zellen vom Typus glatter Muskelfasern, denen sich spindelförmige Zellen mit ovalem Kern und weiterhin noch rundliche Zellen mit gleich geformten Kernen anschlossen. Diese Bilder dienten dann als Beweisstücke für die Theorie der Entwicklung der Sarkome aus glatter Muskulatur, sei es unveränderter oder solcher in homoiotyp gebauten Geschwülsten, den Myomen. In ganz jungen Tumoren mag diese Deutung derartiger Bilder berechtigt sein, im vorliegenden Falle glaube ich vielmehr, daß die den glatten Muskelzellen ähnelnden Formen höhere Differenzierungsstufen der Keimzellen darstellen. Ich komme darauf nachher noch einmal zurück.

Wie allenthalben zerstreut im Geschwulstgewebe treten die kurzspindeligen Zellen mit ovalem Kern ebenso wie die rundlichen auch in der Umgebung der Bluträume auf, sei es, daß sie direkt unter der Endothelschicht liegen, oder daß sie von letzterer durch eine mehr oder minder gut ausgebildete Wand getrennt sind. Besonders bei den rundlichen Zellen sehen wir manchmal eine radiäre Anordnung um die Achse des Gefäßes, ähnlich wie etwa bei den Peritheliomen.

Ich erwähnte bereits, daß die einzelnen Zellformen nicht stets in deutlich voneinander getrennten Territorien auftreten. Vielfach finden wir z. B. in Zellzügen mit stäbchenförmigen Kernen da und dort bald zahlreich, bald nur in ganz vereinzelten Exemplaren kurze Spindelzellen mit ovalem Kern, ja

auch die runden Zellen. Das gleiche Verhalten zeigen andererseits auch die zuerst genannten Zellformen, größeren gruppenförmigen Ansammlungen der anderen gegenüber. Daraus resultiert naturgemäß trotz mannigfacher Übereinstimmung mit den Myomen bezüglich des histologischen Aufbaues eine dieser homoiotypen Geschwulst fremde Regellosigkeit in der Zellanordnung.

Die Schleimhaut des Darmes zeigt an der dem Ansatze des Tumors entsprechenden Stelle auch mikroskopisch keine bemerkenswerten Veränderungen. Anders verhält es sich mit der Muskulatur. Längs- und Ringschicht sind nicht scharf voneinander getrennt. Da und dort treten Züge der einen im Bereiche der anderen auf, eine Tatsache, die auf Entwicklungsstörungen hindeutet. Stark verdickt, aber von breiten Bindegewebssepten durchsetzt ist die Längsschicht an einer Stelle. Nicht weit davon entfernt fehlt sie jedoch völlig, und Ringmuskelzüge grenzen ohne zwischengeschaltetes Bindegewebe direkt an die Tumorzellen an; man bekommt jedoch nicht den Eindruck, letztere gingen aus ersteren hervor.

Während sich im übrigen der Tumor durch eine gleich noch zu besprechende Kapsel scharf gegen die Umgebung absetzt, also expansiv gewachsen ist, läßt sich an der Ansatzstelle der Beginn eines infiltrativen Vordringens nachweisen.

Die Kapsel, die im Bereich der schwieligen Verdickung des Peritonaeums eine Stärke bis zu $\frac{1}{2}$ cm aufweist, besteht an dieser Stelle fast ausschließlich aus sklerosiertem Bindegewebe. In den übrigen Partien ist das Bindegewebe teilweise noch leidlich in seiner normalen Struktur erhalten; am besten nahe der Ansatzstelle des Tumors am Darm, während es an entfernteren Stellen, also dort, wo das expansive Wachstum der Geschwulst stattfand und die Kapsel stärker verdrängt wurde, die Sklerosierung deutlicher und entarteritisch-obliterierende Prozesse an den Gefäßen ausgesprochener sind. Neben reichlichen elastischen Fasern finden sich in der Kapsel zwischen den Bindegewebslagen auch noch plattgedrückte atrophische, glatte Muskelzellen. Bei gewöhnlicher Färbung sind sie kaum zu erkennen, höchstens an den stäbchenförmigen Kernen. In Präparaten, die nach van Gieson gefärbt sind, wird das

Verhalten jedoch deutlicher. Die Geschwulst muß sich also in einem glatte Muskelzellen enthaltenden Gewebe entwickelt haben, das jetzt nur noch in Form der Kapsel besteht. Ich nehme an, die Ursprungsstätte war ein Leiomyom.

Die Erscheinungen der regressiven Metamorphose (Fig. 2, 4, Taf. VIII) sind an dem Tumor sehr ausgesprochen und haben dazu geführt, daß er sich in eine relativ dünnwandige Pseudocyste verwandelt hat. Die histologischen Bilder lassen sehr deutlich die einzelnen Stadien des Gewebszerfalls erkennen und ebenso dessen Ursachen, soweit sie im Baue des Tumors begründet sind. Die Veränderungen betreffen einmal das Stroma, die Gefäße, und dann auch das Parenchym. Dabei sind die der ersteren vorwiegend als ursächliche Momente für die letzteren anzusehen.

In den der Kapsel zunächst gelegenen Schichten des Tumors sind an den Gefäßen bzw. den Bluträumen keine Erscheinungen der regressiven Metamorphose zu konstatieren. Nach der Innenfläche der Wand zu treten sie in immer stärkerem Maße in Erscheinung. Als Anfangsstadium ist das Auftreten eines zarten, homogenen Streifens nach außen von der Endothellage aufzufassen, der die Hyalinreaktionen gibt. Der Streifen wird dicker, unregelmäßiger begrenzt, umgibt schließlich mantelförmig die Bluträume, jedoch nicht sämtliche. Einzelne, selbst solche, die bereits in der Zone starken Gewebszerfalles liegen, zeigen den üblichen Bau. In den hyalinen Massen sieht man noch vereinzelt Zellkerne, ja ganze Zellen liegen, so daß die Annahme gerechtfertigt erscheint, die Intercellularsubstanz ist hyalin degeneriert. Der hyalinen Entartung ist aber vielfach eine Proliferation der Zellen vorausgegangen. In die Gefäße sieht man thrombenartige hyaline, teilweise noch Zellkerne enthaltende Massen hineinragen, die fast stets von Endothel überkleidet sind, und deren Ausgang von der Gefäßwand sich meist nachweisen läßt. Scheinbar frei im Lumen liegende hyaline, mit Endothel bedeckte Gebilde sind offenbar durch den Anschnitt einer zwar von der Wand ausgegangenen, aber sich zapfenartig in der Längsachse des Gefäßes fortsetzenden Proliferationsmasse bedingt. In den inneren Schichten des Tumors begegnet man Gefäßen, die bis

auf einen schmalen Spalt oder gänzlich auf diese Weise verschlossen sind. Außerdem finden sich übrigens auch da und dort wirkliche Gerinnungsprodukte in den Gefäßen.

Die hyaline Degeneration beschränkt sich nicht allein auf die Bluträume. Auch das Tumorparenchym bzw. seine Intercellularsubstanz ist diese regressive Metamorphose eingegangen, und zwar vorwiegend in nächster Umgebung der Gefäße.

Schließlich haben noch Kalkeinlagerungen in die hyalinen Massen stattgefunden, meist in Form kleiner Körnchen. Naturgemäß mußten die Veränderungen im Ernährungsapparat des Tumors schwere Störungen im Leben der einzelnen Zellen nach sich ziehen, gerade bei einer Geschwulst wie der vorliegenden, die infolge ihres besonderen Baues an und für sich zu Degenerationen neigt. Durch die Summation dieser schädigenden Momente ist der hochgradige Zerfall des Tumors zu erklären. Ribbert hat darauf hingewiesen, daß in langsam wachsenden Geschwülsten die zuführenden, nicht dem Mutterboden mehr entstammenden Gefäße zwar eine mehr oder minder ausgebildete Wand mit glatten Muskelzellen und elastischen Elementen besitzen, die aber nicht in typischer Weise angeordnet sind. Daraus resultiert eine mangelhafte Funktion; den arteriellen Strecken fehlt Elastizität und Kontraktilität, das notwendige Erfordernis für regelmäßigen Kreislauf. Ferner ist die Geschwulst nicht in einer den physiologischen Verhältnissen entsprechenden Weise in den Cirkulationsapparat eingefügt. In unserem Falle kommt dann noch hinzu, daß infolge der weiten Bluträume im Geschwulstgebiete ein Mißverhältnis zwischen dem Gesamtquerschnitt der zuführenden Kanäle und dem der Tumorgefäße besteht; die notwendige Folge einer plötzlichen hochgradigen Erweiterung des Strombettes ist die Verlangsamung des Blutstromes, die zu Ernährungsstörungen und Thrombenbildung führen mußte.

In den Randpartien ist das Parenchym der Geschwulst ebenso wie ihr Stroma im allgemeinen intakt. Dies wird durch die Tatsache, daß bei expansiv wachsenden Tumoren in diese Bezirke das Blut zuerst, also vollwertiger gelangt, verständlich.

Mehr oder minder weit von der eigentlichen Zerfallszone entfernt beginnen die Wirkungen der kurz skizzierten schädigenden Einflüsse. Sie äußern sich einmal in einer Verfettung der Tumorzellen. Bei Färbung der Gefrierschnitte mit Scharlachrot-Hämalaun sieht man in bestimmten Bezirken den Protoplasmaleib der Zellen mit feinen Fetttröpfchen in steigendem Maße angefüllt. Der Kern erscheint dabei anfangs ganz unverändert. Die mit Fett infiltrierten Zellen behalten zuerst ihre normale Form bei, dann aber blähen sie sich auf; der Kern wird kleiner, unregelmäßig konturiert und verdichtet. Schließlich verschwindet er gänzlich, es bleibt eine Art Fettkörnchenkugel, die in die Detritusmasse übergeht. In Bezirken mit fettiger Nekrose ist vielfach die Zwischensubstanz frühzeitig zugrunde gegangen, in anderen hingegen, in denen die parenchymatöse Degeneration mehr unter Zerfall des Protoplasmas sowie unter Karyorrhexis und Karyolysis vor sich geht, ist es noch erhalten und tritt als ein faseriges, mit den Gefäßwänden in Verbindung stehendes Reticulum in Erscheinung.

Die eigentliche Ursache der Erweichung und Höhlenbildung sind die Blutungen, die einmal wohl durch Thrombenbildung, vor allem aber durch äußere mechanische Momente bedingt sind. Die eigentümliche Lage des Tumors läßt vermuten, daß die wechselnden Füllungszustände des Magens und Darmes, ihre Peristaltik, — einige Schlingen waren mit ihm verwachsen — schließlich auch die Bauchpresse nach Art einer Massage auf ihn gewirkt haben. Das peripherisch gelegene junge, relativ gut genährte Geschwulstgewebe widerstand diesen Insulten; das bereits in seiner Vitalität geschwächte zentrale wurde zertrümmert, es kam zu Blutungen. Mit dem expansiven Wachstum der Geschwulst hielt das Zugrundegehen des älteren Geschwulstgewebes gleichen Schritt. Übrigens lassen sich auch im kleinen in der Nähe der Zerfallszone, aber in sonst noch nicht sehr hochgradig degenerierter Umgebung diese Zerfallsvorgänge, bedingt durch Blutungen aus zerissenen Gefäßen, nachweisen.

Besonders in der Zerfallszone sind die Residuen solcher Hämorrhagien in Gestalt kleinerer und größerer gelbbrauner

Pigmentschollen, die deutliche Eisenreaktion geben (Schwefelammonium, Ferrocyankalium-Salzsäure), reichlich nachweisbar.

Die meist kernlosen Detritusmassen, die nur hier und da noch erhaltene weiße und rote Blutkörperchen aufweisen, sind entweder strukturlos, oder lassen nur noch schattenhaft das hyalin veränderte Stroma und die Intercellularsubstanz erkennen.

Es unterliegt nun nach meiner Ansicht kaum einem Zweifel, daß die Geschwulst histogenetisch in naher Beziehung zum glatten Muskelgewebe steht.

Die genaue Beschreibung, besonders nach der morphologischen Seite, war bei einem derartig weit entwickelten Tumor zur Klärung der Genese erforderlich, da letztere dann nicht direkt nachweisbar ist, sondern nur aus Kriterien morphologischer Art durch die Methode der Vergleichung wahrscheinlich gemacht zu werden vermag (Borst).

Die von den glatten Muskelzellen[1]) ausgehenden malignen Geschwülste sind von einzelnen Autoren recht verschieden benannt worden: Sarkom, Myosarkom, malignes Myom, Myoma sarcomatodes, Myoma sarcomatosum, myoblastisches Sarkom, und schon diese Namen allein spiegeln die Verschiedenheit in der Auffassung der Histogenese und Morphologie wieder. Wesentlich gesteigert wurde aber die Unsicherheit dadurch, daß einzelne Namen, die anfangs für eine bestimmte Geschwulstform gewählt waren, später ganz promiscue gebraucht wurden. Erst in den letzten Jahren ist eine Klärung auf diesem Gebiete angebahnt worden; immerhin werden z. B. noch in der neusten Geschwulstdiagnostik von Henke auch die heterotypen Geschwülste des glatten Muskelgewebes Myosarkome genannt, während doch anerkanntermaßen dieser Name eine Mischgeschwulst bezeichnet.

Es würde mich jetzt zu weit führen, wollte ich die Entwicklung der hierhergehörigen Fragen und ihren gegenwärtigen Stand genau besprechen, zumal dies letzthin mehrfach geschehen,

[1]) Wenn ich im folgenden von Muskelgewebe spreche, so ist damit stets das der glatten Fasern gemeint.

z. B. in den Geschwulstwerken von Borst und Ribbert, ferner in den Jahresberichten von Lubarsch, Borrmann, Aschoff und Zieler-Fischer (in den Erg. der Allg. Pathol. und pathol. Anatomie) und einigen anderen Arbeiten, die ich gelegentlich noch erwähnen werde. Nur mit kurzen Worten sei auf das Wichtigste hingewiesen, um daran einige Bemerkungen über eine zweckmäßige Nomenklatur zu knüpfen.

Das Myosarkom gehört im Grunde überhaupt nicht zu der zu besprechenden Gruppe von Tumoren. Nur weil auch echte Muskelgeschwülste mit dieser Bezeichnung belegt sind, sei es erwähnt. Der Name Myosarkom stammt von Virchow, der damit einen Mischtumor bezeichnete. An zwei Magenmyomen glaubte er ebenso wie an Uterusmyomen Proliferationsvorgänge des interstitiellen Bindegewebes konstatieren zu können: deutliche Übergangsbilder bewiesen ihm die Entwicklung des Sarkoms aus diesen Anfangsstadien. Zweifellos besteht diese Anschauung über die Genese des Myosarkoms zu Recht. Eine größere Reihe von Autoren, ich nenne nur Ricker, v. Franqué, Hohlfeld, Steiner, haben den Beweis dafür erbracht. Besonders ist auch der von Dobbertin mitgeteilte Fall einer Sarkomentwicklung im Centrum eines Fibromyoms sehr überzeugend. Immerhin genügen derartige Beobachtungen nicht, um damit die Genese aller Geschwülste zu klären, die sich aus Muskelfasern mehr oder minder vermischt mit Sarkomzellen zusammensetzen. Mehrere Autoren haben sich auf diesen extremen Standpunkt gestellt, besonders Ricker und v. Franqué; Lubarsch, auch Borst sprechen sich mehr für als gegen diese Theorie aus, während Aschoff nicht glaubt, daß die Umwandlung von Muskel- in Sarkomzellen geleugnet werden muß.

Die Komponente bindegewebiger Abkunft des Myosarkoms braucht sich jedoch nicht nur endomyomatös bzw. intramuskulär zu entwickeln; sie kann auch von außen her in ein Myom resp. normale glatte Muskulatur eindringen und so nach reichlicher Durchwachsung das Bild eines Mischtumors erzeugen. Schultze und Gläser haben z. B. solche Fälle beschrieben. Ja, Borst meint, beim Uterus sei die Entstehung des Myosarkoms durch Übergreifen eines Wand- oder Schleimhautsarkoms auf ein Myom vor allem zu erwägen. Bemerkenswert

ist in dieser Hinsicht ferner ein von Frankel beschriebenes Melanosarkom der Schilddrüse, das Metastasen in ein Uterusmyom gesetzt hatte.

Im Gegensatz zu diesen Mischtumoren stehen nun die malignen Geschwülste, deren Matrix vom Muskelgewebe gebildet wird, und zwar — wie ich gleich hinzufügen will — von hoch und geringer differenziertem. Diese malignen Muskelgeschwülste möchte ich in zwei Gruppen einteilen: Erstens in Tumoren, die den Bau eines gewöhnlichen Leiomyoms zeigen, die aber durch destruktives Wachstum bzw. Metastasenbildung ihren bösartigen Charakter dokumentieren, und zweitens in Geschwülste, die morphologisch den aus dem Bindegewebe hervorgegangenen Sarkomen ähneln resp. gleichen, aber deren Genese aus glatten Muskelzellen durch Kriterien verschiedenster Art zum mindesten wahrscheinlich gemacht werden kann. Die Tumoren der ersteren Gruppe sind relativ selten, jedenfalls viel seltener als die der zweiten; immerhin sind in der Literatur schon eine Reihe derartiger Fälle mitgeteilt, z. B. durch Krische, Langerhans, v. Hansemann, Schmorl, Schlagenhaufer und v. Beesten. Wie gesagt, diese Tumoren zeigen morphologisch den Bau des gutartigen Myoms mit hin und wieder auftretenden geringgradigen Differenzen, so der „starken Zellausbildung“ bei v. Hansemann, der Bildung „mehrkerniger Zellen“ bei v. Beesten. Aber allenthalben ist die Spindelform der einzelnen Zellen und die Stäbchenform ihrer Kerne gewahrt. Ich halte es in Anbetracht der Verhältnisse für zweckmäßig, nur diese Gruppe als „maligne Myome“ zu benennen, von dieser Bezeichnung aber die zweite Gruppe auszuschließen, deren Bau mehr oder minder von dem des Leiomyoms abweicht. Mehrfach ist auf die geringe bzw. fehlende Entwicklung des Bindegewebes in diesen Geschwülsten hingewiesen (v. Beesten, Schlagenhaufer, Ribbert). Diese Tatsache wäre gewissermaßen als eine Entfesselung der Muskelzellen und als prädisponierendes Moment für ihr schrankenloses Wuchern aufzufassen.

Übrigens ist dies nicht das einzige Beispiel für die Malignität morphologisch gutartiger Geschwülste durch Metastasierung. Ich erinnere in dieser Beziehung nur an die Knochenmetastasen der Strumen.

Man darf wohl annehmen, wie dies von Ribbert betont wird, daß bei der Entwicklung des malignen Myoms, mag sie nun von einem bereits bestehenden Leiomyom, von einem versprengten Keim, oder überhaupt von glatter Muskulatur ausgehen, keine Zelländerung eintritt, sondern daß die Malignität eine reine Wachstumserscheinung ist. Auslösend könnte das Schwinden für gewöhnlich im Organismus vorhandener, wachstumshemmender Momente wirken, im Sinne Ehrlichs etwa die Herabstimmung des normalen Charakters der Atrepsie.

Diesen Geschwülsten von homologem Bau, hoher Gewebsreife, aber malignem Charakter stehen die Tumoren gegenüber, die genetisch eine enge Beziehung zur glatten Muskelfaser erkennen lassen, die morphologisch als Blastome von mehr oder minder hochgradiger Gewebsunreife erscheinen und dadurch im allgemeinen a priori als mit bösartigen Eigenschaften ausgestattet gelten. Ich glaube nicht, daß zwingende Gründe dagegen sprechen, sie zu den Sarkomen zu rechnen, zumal dann, wenn ein entsprechendes Beiwort sofort ihre Genese aufklärt. Zieler und Fischer führten erst kürzlich aus, die Annahme einer Metaplasie von Muskelzellen in Sarkomzellen, in letzter Linie also Bindegewebszellen, habe kaum noch Anhänger. Dem ist einmal entgegenzuhalten, daß es sich durchaus nicht um eine Metaplasie sondern um eine Entdifferenzierung handelt. Und weiterhin kann von einer Metaplasie in Bindegewebszellen schon gar nicht die Rede sein. Das Sarkom ist keine bösartige Geschwulstform allein des Bindegewebes, sondern der Bindesubstanzen. Zu den Bindesubstanzen gehört aber ebenso das Muskel- wie das Bindegewebe. Demnach vermögen beide die Matrix für ein Sarkom abzugeben.

Die Entwicklung des Sarkoms kann nun einmal aus der voll ausgebildeten glatten Muskelzelle, der der normalen Muskulatur wie der des Myoms, erfolgen; letzterer Fall dürfte der bei weitem häufigere sein. Die Ausbildung der Geschwulst erfolgt im Sinne einer Entdifferenzierung hoch differenzierter Elemente, die schließlich bis zur niedrigsten Stufe, dem Keimgewebe, führen kann. Die Tumoren dieser Untergruppe möchte ich dementsprechend als „myogene Sarkome“ bezeichnen.

In derartigen Fällen läßt sich an einer bzw. mehreren oder vielen Stellen des Muskelgewebes eine lebhafte Proliferation erkennen; die Zellen haben anfangs den spindeligen Leib und stäbchenförmigen Kern, es folgen, meist in der gleichen Richtung wie das bildende Muskelbündel angeordnet, kürzere Zellen mit ovalem Kern. Den Schluß dieser durch Übergangsbilder sich ergänzenden Entwicklungsreihe bilden runde Zellen mit rundem Kern. Die Entdifferenzierung braucht natürlich nicht sämtliche Stadien zu durchlaufen. Sie kann auf einem früheren oder späteren ihren Abschluß erreichen. Beschrieben und in diesem Sinne gedeutet wurden derartige Geschwülste von v. Kahlden, Pick, Williams, Morpurgo, Mastny, Babes-Nanu, Ulesco-Stroganowa und anderen. v. Kahldens Fall scheint jedoch auch mir irrtümlicherweise in diese Gruppe gerechnet zu sein; er sah in Myomknötchen Herde von Spindelzellensarkom auftreten, die sich scharf gegen das Muskelgewebe absetzten. Pick und Williams hielten dies, und nach meiner Ansicht mit Recht, gerade für einen Gegenbeweis und glaubten aus der innigen Durchmengung der Muskel- und Sarkomzellen in verschiedenen Differenzierungsstadien auf die Entstehung des Sarkoms aus glatten Muskelzellen schließen zu dürfen.

v. Hansemann tritt ebenfalls lebhaft für die Möglichkeit einer derartigen Genese des Sarkoms ein; er glaubt, daß es am Darm Fälle gibt, bei denen Sarkomzellen von der glatten Muskulatur der Gefäße herstammen, auch für die Ovarien hält er den gleichen Vorgang nicht für unwahrscheinlich. Übrigens ist er der Ansicht, daß Spindelzellsarkome des Magendarmtractus und des Uterus, die in ihren Zellformen nirgends mehr an Muskelzellen erinnern, doch unter Berücksichtigung ihrer Lokalisation und der Art des Entstehens genetisch auf die glatte Muskulatur zurückzuführen sind. Auch Borst hat sich letzthin in diesem Sinne geäußert.

Es ist nun aber anzunehmen, daß sich im Gegensatz zu dieser Entdifferenzierung von Elementen mit hoher Gewebsreife in Sarkomen auch eine umgekehrte Entwicklung abspielen kann, eine Ausreifung der Zellen, die dem Keimgewebe nahestehen, zu höher differenzierten Formen, zu glatten Muskelzellen. Es sind dies jene Geschwülste, welche Borst mit dem

Namen myoblastische Sarkome belegt hat. Zwischen den myogenen und myoblastischen Sarkomen besteht kein prinzipieller Unterschied. Es gibt Übergangsformen, und wenn man auch theoretisch eine gewisse Grenze ziehen kann, praktisch dürfte es wohl kaum stets möglich sein, einen bestimmten Tumor dieser oder jener Gruppe zuzusprechen, besonders da die Beziehungen der wachsenden Geschwulst zum Mutterboden sehr komplizierte Bilder zu schaffen vermögen. Der Unterschied ist, wie gesagt, kein grundsätzlicher. Einmal werden die undifferenzierten Zellen, aus denen sich Muskelzellen von mehr oder minder fortgeschrittener Reife entwickeln können, nichts dem ausgebildeten Muskelgewebe völlig Fremdes, Heterogenes sein, sondern Zellen, in denen gewissermaßen die Tendenz ruht, Muskelfasern zu bilden, also Embryonalstadien derselben.

Die Entstehung dieser Geschwülste kann man sich so vorstellen, daß während der foetalen Periode beim Aufbau von Organen mit glatter Muskulatur ein oder mehrere Zellbezirke nicht mit verwandt sind, sondern liegen blieben und später aus irgendeinem Anlaß plötzlich zu proliferieren beginnen im Sinne eines Wachstumsexzesses mit degenerativem Typus. Da die malignen Geschwülste der glatten Muskulatur meist in Myomen sich entwickeln sollen, die ja vielfach zweifellos ebenfalls Keimabspaltungen ihre Entstehung verdanken, so liegt der Gedanke nahe, daß die bösartigen Tumoren von Zellresten embryonaler Natur ausgehen, die in jenen noch bestanden.

Weiterhin kann man sich vorstellen, daß in einem von glatter Muskulatur ausgehenden Sarkom sich wieder Differenzierungsvorgänge im Sinne einer prosoplastischen Entwicklung abspielen, die demnach zum myoblastischen Sarkom überleiten. Paviot und Bérard (cit. bei Aschoff) vertreten diese Anschauung. Sie leiten die „sarkomatösen Myome“ von dem Muskelgewebe des Uterus ab, betrachten aber die myomatösen Partien nicht als Reste eines gutartigen Myoms, sondern als Endprodukte der — wenn ich so sagen darf — embryonalen Muskelzellenwucherung in den sarkomatösen Abschnitten.

Aus der Literatur möchte ich zwei Beispiele für die Gruppe der myoblastischen Sarkome anführen. Erstens den von Brodowsky beschriebenen, aber nach meinem Dafürhalten

unrichtig gedeuteten Tumor. Es war eine etwa zwölf Pfund schwere, von der großen Kurvatur des Magens ausgehende, mit hämorrhagischen Zerfallshöhlen durchsetzte Geschwulst, welche in der Leber bis apfelgroße Metastasen von der gleichen Beschaffenheit gesetzt hatte. Das mikroskopische Bild zeigte auffallend lange glatte Muskelfasern in der Anordnung des Myoms, und ferner, quantitativ im allgemeinen geringer, Elemente eines Spindelzellen- und Netzzellenfibrosarkoms. Die Entwicklung des Sarkoms aus dem interfasciculären Bindegewebe soll deutlich gewesen sein. Merkwürdigerweise zeigten die Lebermetastasen das gleiche Bild, nur prävalierte hier das Sarkomgewebe. Es ist wohl kaum anzunehmen, daß in einem Myom ein Sarkom sich entwickelte, welches dem ersteren maligne Eigenschaften verlieh und mit ihm zusammen jedesmal kombinierte Metastasen in der Leber verursachte. Die Metastasierung ausgereifter glatter Muskelzellen, wie wir sie allerdings bei den malignen Myomen beobachten, muß immerhin als ein ungewöhnlicher, in der Onkologie ziemlich einzig dastehender Vorgang gelten. Ungereifte Gewebselemente neigen dagegen viel mehr zu einer derartigen Propagation. Da sich nun in solchen Geschwülsten Differenzierungsprozesse abspielen können und da sich andererseits sowohl im Primärherd als auch in den Metastasen unreife und reife Zellformen nebeneinander fanden, bin ich der Meinung, es war eine einheitliche Geschwulst, ein myoblastisches Sarkom, vielleicht ausgegangen von einem Myom des Magens.

Noch interessanter ist der von Busse mitgeteilte Fall eines myogenen Sarkoms des Uterus, welches auf das linke Lig. latum und das Beckenbindegewebe übergegriffen und in den Lungen, der Leber und der Wirbelsäule Metastasen verursacht hatte. Letztere zeigten das Bild des myoblastischen Sarkoms, Differenzierungsvorgänge von rundlichen Zellen bis zu ausgesprochenen glatten Muskelfasern, ja, an den Lebermetastasen trat sogar die Tendenz der Myome hervor, herauszuwachsen und subseröse bzw. gestielte Geschwülste zu bilden.

Zu welcher der geschilderten Gruppen ist nun der von mir beschriebene Tumor zu rechnen? Die Histogenese ist bei einer so

weit fortgeschrittenen und so hochgradig veränderten Geschwulst nicht mehr mit absoluter Sicherheit nachzuweisen. Die Morphologie gibt uns jedoch Anhaltspunkte, aus denen wir wohl mit gutem Grunde schließen dürfen, daß es sich um ein myoblastisches Sarkom handelt. Die genetischen Beziehungen zur glatten Muskulatur bzw. deren Keimgewebe sind — entsprechend der Form vieler Zellen und ihrer stäbchenförmigen Kerne — ohne weiteres klar. Desgleichen spricht die Verschiedenheit der Zellen sowie die Verwilderung ihrer Formen und vor allem ihrer Kerne gegen ein malignes Myom und für ein Sarkom. Schwieriger ist die Entscheidung, ob myogenes oder myoblastisches.

Daß die Geschwulst nicht von der unveränderten Darmmuskulatur, sondern von einem äußeren Myom derselben ihren Ausgang nahm, ist wahrscheinlich. Die Gestalt des Tumors, die schmale Verbindung mit dem Darmrohr und das Auftreten atrophischer glatter Muskelzellen in der Kapsel sprechen dafür. Eigentliches Myomgewebe war in den untersuchten Stücken nirgends mehr sicher nachzuweisen. Bezirke, die daran noch am meisten erinnerten, zeigten doch bereits eine abortive Zellentwicklung. Ferner beschränkte sich das Bindegewebe lediglich auf die Gefäßwandungen, während doch Myomgewebe meist von mehr oder minder reich entwickelten Bindegewebszügen durchsetzt wird. Das vorhandene Tumorgewebe ist demnach im Sinne eines Wachstumsexzesses mit degenerativem Typus produziert.

Es ist nicht auszuschließen, daß sich in einem Myom ein myogenes Sarkom entwickelte, an dessen Zellen sich wieder Differenzierungsprozesse im Sinne einer prosoplastischen Entwicklung abpielten und dessen myoblastisches Stadium wir nun vor uns haben. Am nächsten liegt jedoch der Gedanke, daß von Zellen, welche beim Aufbau des Myoms nicht verwandt wurden, also Zellen von indifferentem, embryonalem Habitus, die Geschwulstbildung ausging, wobei das übrige Myom verdrängt wurde. Jetzt bildet es nur noch die dünne Kapsel des Tumors.

An den Geschwulstzellen spielten sich fortgesetzt Reifungsprozesse ab, doch behielt die Differenzierung immer noch einen

abortiven Charakter. Sie war auch nicht geordnet, sondern recht regellos. Infolgedessen zeigen Bezirke mit höher oder weniger hoch differenzierten Zellen keine bestimmten Lagebeziehungen zueinander, und in Zellgruppen von bestimmtem Typus treten bunt zerstreut andere auf von anderem Typus.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Eberth, spreche ich für die Förderung, die er mir bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit zuteil werden ließ, den aufrichtigsten Dank aus.

Literatur.

1. Aschoff, Lubarsch-Ostertags Ergebn., 1898.
2. Babes-Nanu, Berl. klin. Wochenschr., 1897.
3. v. Beesten, Festschrift für Orth, 1903.
4. Borrmann, Lubarsch-Ostertags Ergebn., 1900/01.
5. Borst, Lehre von den Geschwülsten, 1902.
6. Derselbe, Zieglers Beiträge, Bd. 39., 1906.
7. Brodowski, Dieses Archiv, Bd. 67, 1876.
8. Busse, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 10.
9. Dobbertin, Zieglers Beiträge, Bd. 28., 1900.
10. Frankel, Prager med. Wochenschr., 1897, Nr. 27.
11. Gläser, Dieses Archiv, Bd. 154.
12. v. Hansemann, Verhandl. d. Naturforschervers., 1895.
13. Derselbe, Die mikrosk. Diagnose d. bösart. Geschwülste, 1902.
14. Henke, Mikroskopische Geschwulstdiagnostik, 1906.
15. Hohlfeld, Inaug.-Diss., Leipzig 1900.
16. v. Kahlden, Zieglers Beiträge, 1893, Nr. 14.
17. Krische, Inaug.-Diss., Göttingen 1889.
18. Langerhans, Berl. med. Wochenschr., 1893.
19. Lubarsch, Lubarsch-Ostertags Ergebn., 1894 u. 1895.
20. Mastny, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 22, 1901.
21. Morpurgo, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 16.
22. Pick, Archiv f. Gyn. u. Geb., Bd. 48, 1894.
23. Ribbert, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 22.
24. Derselbe, Geschwulstlehre, 1904.
25. Ricker, Dieses Archiv, Bd. 142.
26. Schlagenhaufer, Wiener klin. Wochenschr., 1902.
27. Schmorl, Verhandl. d. Naturforschervers., 1895.
28. Schultze, Inaug.-Diss., München 1901.
29. Steiner, Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 22, 1898.
30. Ulesco-Stroganowa, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 18, 1903.
31. Virchow, Die krankhaften Geschwülste.
32. Williams, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 15, 1894.
33. Zieler-Fischer, Lubarsch-Ostertags Ergebn., 1904/05.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VIII.

Fig. 1. Randpartie des Tumors. Die Kapsel (a) ist scharf gegen das zellreiche Geschwulstgewebe abgesetzt, welches weite Bluträume (b) enthält. Übersichtsbild. (Vergr.: Hartnack, Obj. 4, Ok. 3, 100fach.)

Fig. 2. Partie aus der Zerfallszone des Tumors. Die Gefäßwände sind teilweise hyalin degeneriert (a), ebenso die Intercellularsubstanz (e). In den Gefäßen hyaline Massen, die noch Kerne enthalten und teilweise von Endothel überzogen sind (b). Einige Zellzüge sind noch gut erhalten (c), im übrigen sind die Zerfallserscheinungen sehr ausgesprochen bis zur Umwandlung des Gewebes in Detritus (g). Einige Tumorzellen mit verdichtetem Kern sind gebläht (f). Bei (d) Leukocyten in der Umgebung des Gefäßes. (Vergr. wie Fig. 1.)

Fig. 3. Gut erhaltenes Geschwulstgewebe bei starker Vergrößerung. (a) Durch Endothel gebildete Wand eines Blutraums. In feinfaseriger Zwischensubstanz (b) liegen Tumorzellen in den verschiedensten Differenzierungsstadien. (c) Einkernige Riesenzelle. (Hartnack, Apochromat 2,0 mm, Ok. 2, 500fach.)

Fig. 4. Geschwulstgewebe mit beginnender Degeneration bei starker Vergrößerung. Die Gefäßwände sind hyalin (a), das Lumen ist mit hyalinen Massen erfüllt (b). Auch die Zwischensubstanz erscheint teilweise hyalin gequollen. Das Protoplasma der Zellen ist vielfach geschwunden, so daß die Kerne frei sind. Mehrkernige Riesenzelle (c). (Vergr. wie bei Fig. 3.)

XV.

Über das elastische Gewebe in Neubildungen.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität zu Charkow.)

Von

Dr. med. G. A. Waljaschko.

Die Frage nach dem elastischen Gewebe in Geschwülsten ist erst unlängst Gegenstand spezieller Untersuchung gewesen. In dieser Frage zog die Neubildung von elastischen Fasern die Aufmerksamkeit der meisten Untersucher auf sich. Nicht minder große Aufmerksamkeit verdienen unserer Meinung nach die Beziehungen des schon existierenden elastischen Gewebes zum Geschwulstgewebe. Die Sache liegt so, daß beim Wachstum der Neubildung das elastische Gewebe, als ein sehr starkes, vom Geschwulstgewebe nur mit Mühe verdrängt wird und

langsam untergeht, falls es in letzteres hineingerät. Die verschiedenen Arten der Geschwülste verhalten sich während ihres Wachstums gegen das Gewebe, von welchem sie stammen, verschieden, folglich auch gegen das elastische Gewebe. Diese Beziehungen resp. Veränderungen des elastischen Gewebes werden durch die in Geschwülsten ziemlich seltene Neubildung von Fasern nicht verwischt und können daher wertvolle Kennzeichen abgeben, sowohl für die Diagnose der Geschwulstart und ihrer Wuchseigentümlichkeit, als auch für die Aufklärung der feineren topographischen Beziehungen. Die Geschwulstelemente können verschiedenen Einfluß auf die elastischen Fasern ausüben, entweder unmittelbar, oder durch Auslösung von reaktiven Prozessen verschiedenen Grades im umgebenden Gewebe. Außerdem unterscheidet sich diese Einwirkung auf die elastischen Fasern vom Einfluß auf letztere entzündlicher Geschwülste (Granulome) verschiedener Herkunft.

Ich untersuchte auf Veranlassung von Professor N. F. Melnikow-Raswedenkow das elastische Gewebe in vielen Geschwülsten. Das Material für diese Untersuchungen bildeten; 1. Objekte aus der Sammlung des pathologisch-anatomischen Instituts, aus der sog. „Schkoljnaja chronika" von weiland Professor W. P. Krylow, 2. Objekte aus der Sammlung der chirurgischen Fakultätsklinik und 3. laufendes Material des Instituts.

Die Objekte der ersten Gruppe bestehen aus Leichenmaterial und werden, in Paraffin eingebettet, aufbewahrt. Alle Fälle aus der klinischen Sammlung und der größte Teil des laufenden Materials wurde auf operativem Wege gewonnen. Alle Objekte der 2. und 3. Gruppe wurden von mir in Celloidin eingebettet. Die Färbung des elastischen Gewebes geschah nach Weigert. Zur Gegenfärbung verwandten wir Pikrokarmin, nach Bizzozero zubereitet, oder Eosin. Die Gesamtzahl der Geschwülste, welche ich auf elastisches Gewebe untersuchte, betrug 240. Von ihnen sind gutartig 49, Endotheliome 16, Sarkome 40 und Karzinome 135.

Diese Geschwülste verteilen sich auf die einzelnen Organe in folgender Weise.

I. Neubildungen der Haut, des subcutanen Fettgewebes, der Fascien und Muskeln.

a) Lipoma pendulum femoris, — multiplex (2 Fälle), — frontis, — diffusum colli. . Myxoma reg. capitis. Fibroma multiplex cutis, — durum lymphangiectaticum parietis abdominis. Dermoid. lin. albae (2 Fälle). Fibroma durum scroti, — durum reg. f. axillaris. Keloid. Fibroma fasciculare. Aneurysma cirsoideum reg. temporalis. Lymphangioma hypertrophicum cutis dorsi, — reg. nasi.

b) Fibrosarcoma cutis reg. frontis, — reg. thoracis. Myxosarcoma cutis reg. thoracis. Sarcoma melanodes cutis reg. inguinalis, — globocellulare cutis reg. glutaeae — fusocellulare colli (2 Fälle), — fusocellulare fasciculatum reg. cubiti.

c) Endothelioma cutis reg. frontis, — reg. colli, — reg. nasi.

d) Naevus papillaris reg. buccae. Papilloma praeputii. Cystis dermoides reg. suprahyoideae.

e) Cancroid — reg. colli, — pedis, — glutaei (2 Fälle), — dorsi, — maxillae inf. (2 Fälle), — inguinalis (Metastasis carcinomatis penis). Ulcus rodens faciei (2 Fälle), — palpebrae inf.

II. Geschwülste der weiblichen Mamma.

a) Carcinoma scirrhosum (6 Fälle), — tubulosum (6 Fälle), — acinosum (3 Fälle). Cystocarcinoma papillare.

b) Adenoma tubulare, — alveolare. Fibroma intracanaliculare (3 Fälle), — pericanaliculare (2 Fälle).

c) Fibrosarcoma. Sarcoma fusocellulare.

III. Geschwülste der Lunge.

a) Carcinoma cylindroepitheliale. villosum (2 Fälle). Carcinoma metastat. (4 Fälle).

b) Sarcoma endotheliale mediastini antici, pleurae costalis et pulmonis sin. Melanosarcoma hepatis et metastases pulmonum, — fasciculare durae matris et metastases pulmonum. Endothelioma.

IV. Geschwülste der Lippen, der Mundhöhle, des Pharynx, des Schlundes, des Oesophagus und der Speicheldrüsen.

a) Epulis fibromatosa. Cystadenoma maxillae inferioris. Fibroma polyposum cavi pharyngonasalis. Fibrolipoma osteogenes parotidis. Chondroma parotidis.

b) Fibrosarcoma fusocellulare labii inferioris. Epulis sarcomatosa maxillae superioris (2 Fälle). Sarcoma polymorpho-

cellulare peritheliale maxillae superioris, — cavi naso-pharyngealis. Myxosarcoma retromaxillare. Sarcoma osteoides myxomatosum baseos cranii.

c) Cylindroma palati duri, — amygdalae, — parotidis (2 Fälle). Endothelioma cavi naso-pharyngealis, — parotidis. Myxo-endothelioma sarcomatosum parotidis. Perithelioma parotidis.

d) Cancroid — labii inf. (5 Fälle), — maxillae sup. (3 Fälle), — linguae, — palati mollis, — pharyngis (2 Fälle), — oesophagi (7 Fälle).

V. Magenkrebse.

Carcinoma fibrosum diffusum (14 Fälle), — medullare (5 Fälle). Adenocarcinoma (8 Fälle). Carcinoma mucosum (colloides) (7 Fälle). Carcinoma villosum (5 Fälle).

VI. Geschwülste des Darms.

a) Carcinoma medullare recti. Adenocarcinoma recti. Carcinoma alveolare colloides recti. Adenocarcinoma fl. sigmoid. Carcinoma metastaticum (6 Fälle).

b) Sarcoma endotheliale metastaticum. Lymphosarcomatosis (3 Fälle).

c) Polypus recti. Adenoma recti.

VII. Geschwülste der Leber.

a) Carcinoma cylindroepitheliale, — cylindroepitheliale acinosum. Adenocarcinoma scirrhosum. Carcinoma tubulovillosum duct. bilifer. hepatis, — cylindroepitheliale vesicae felleae et hepatis. Adenocarcinoma fibrosum colli vesicae felleae et hepatis. Carcinoma hepatis metastaticum (12 Fälle).

b) Melanosarcoma. Lymphosarcoma metastat. (4 Fälle). Sarcoma endotheliale metastat. (2 Fälle).

c) Cavernoma (3 Fälle).

VIII. Geschwülste des Bauchfells und des Omentum.

a) Carcinoma metastat. (5 Fälle).

b) Angio-fibrosarcoma omenti majoris.

IX. Geschwülste des Uterus.

a) Fibromyoma intramurale durum (3 Fälle). Fibroma submucosum. Adenoma.

b) Carcinoma planoepitheliale (4 Fälle), — corneum papillomatodes (3 Fälle). Adenocarcinoma. Carcinoma vaginae.

c) Sarcoma vaginae.

X. Geschwülste des Eierstocks.

a) Cystocarcinoma papilliferum. Fibrosarcoma.

b) Cystoma papillare, — glandulare (3 Fälle). Cystadenoma papillare, — dermoides.

XI. Hodengeschwülste.

Endothelioma. Lymphosarcoma. Sarcoma globomagnicellulare. Fibroma tunicae testis.

XII. Knochengeschwülste.

Sarcoma myelogenes globocellulare colli femoris, — globocellulare alveolare periostale femoris. Myeloma costarum et metastases fornicis et baseos cranii. Sarcoma gigantocellulare ossis antibrachii, — globocellulare pelvis. Chondrosarcoma capitis humeri. Endothelioma capitis humeri. Carcinoma per continuitatem ossis sacri.

Ohne ausführlicher die Untersuchung einzelner Präparate darzulegen, teile ich hier nur die Resultate der ganzen Arbeit in Form von allgemeinen Folgerungen mit. Das Nähere ist in meiner Monographie, erschienen unter dem Titel: „Über elastisches Gewebe in Neubildungen“, Petersburg 1906, in russischer Sprache, ausgeführt.

Das elastische Gewebe in gutartigen Neubildungen.

Die gutartigen Geschwülste zeichnen sich gewöhnlich durch scharf begrenztes und nicht besonders energisches Wachstum aus.

Durch diese beiden Umstände werden einfachere Beziehungen zwischen Geschwulst- und Muttergewebe bedingt, weil in letzterem keine tiefen Zerstörungen unmittelbar durch die Geschwulstelemente und durch die verhältnismäßig schwachen reaktiven Prozesse stattfinden.

Das Muttergewebe, dem allmählichen Druck seitens der langsam wachsenden Geschwulst ausgesetzt, wird durch diese ausgedehnt; deshalb kann das der Geschwulst anliegende normale Gewebe entsprechend wuchern (hypertrophieren). Derartige Geschwülste, im Wachstum begriffen, verdrängen alle Gewebe, welche sich ihnen in den Weg stellen, bleiben aber nichtsdestoweniger immer in Verbindung mit dem Muttergewebe.

Die Bindeglieder zwischen der Geschwulst und dem unterliegenden Gewebe sind die Gefäße und ein wenig normales Gewebe, eventuell Bindegewebe, welches, wenigstens in der Peripherie der Geschwulst, noch nicht verdrängt ist. Dieses Gewebe tritt in die Geschwulst in Form von Septen ein, welche zuweilen um die Gefäße herum und (selbständig) zwischen den Geschwulstknoten ziemlich stark sind. Die Gefäße und die Septen sind die einzigen Gebilde in der Geschwulst, welche elastische Fasern tragen. Bei weiterem Wuchse atrophiert das in die Geschwulst geratene normale Gewebe; die Gefäße und elastischen Fasern, welche unmittelbar zwischen den Geschwulstelementen liegen, können noch für einige Zeit erhalten bleiben, später gehen auch sie durch den Druck zugrunde, indem die elastischen Fasern zuerst ihre Tinktionsfähigkeit einbüßen. Daher enthalten die zentralen Stellen der Geschwulstknoten gewöhnlich überhaupt keine elastischen Elemente.

In diesem Zustande fanden wir das elastische Gewebe in Fibromen, Fibromyomen, Adenomen, Fibroadenomen, Lipomen und Myxomen. In allen diesen Geschwülsten fand sich das elastische Gewebe, falls es überhaupt vorhanden war, nur in der Peripherie; die Menge des elastischen Gewebes schwankt nicht nur in verschiedenartigen Geschwülsten, sondern auch in Geschwülsten gleicher Art. Besonders wenig oder sogar nicht mal Überbleibsel elastischen Gewebes waren in Adenomen, Fibroadenomen, harten Fibromen nnd überhaupt in solchen Geschwülsten zu finden, welche frei im normalen Gewebe liegen und leicht herauszuschälen sind. Solche Geschwülste sind gewöhnlich von einer Kapsel umgeben; in dieser Kapsel, welche nicht durch Geschwulstgewebe, sondern durch Muttergewebe gebildet ist, finden sich oft auch elastische Elemente. Die beschriebenen Geschwülste können auch in innigerem Zusammenhange mit dem unterliegenden Gewebe stehen, wie wir es in multiplen, außerdem in diffusen Lipomen und einigermaßen auch beim multiplen Fibrom sahen. Darum war auch hier eine größere Menge elastischen Gewebes nicht nur um die Gefäße herum, sondern auch in den Bindegewebssepten zu finden.

In Geschwülsten, welche sich vom normalen Gewebe schwach abheben, ist das elastische Gewebe nicht nur ein

Bestandteil des Geschwulstbindegewebes, sondern wuchert auch mit letzterem mit. Dies fand sich in Angiomen, in fibroepithelialen Geschwülsten, welche nach dem Typus der Haut gebaut sind, und in Kystomen des Eierstocks.

In Leberkavernomen ist das Stroma der Geschwulst reich an elastischem Gewebe; die Fasern des letzteren stehen in keinem Zusammenhang mit den Gefäßen oder Gefäßhöhlen und sind im Stroma ungleichmäßig verteilt. Die größere oder kleinere Menge der Fasern hängt vom Wucherungsgrade der Gefäße und von der Weite der Gefäßräume ab. Zuweilen drängen sich die Fasern zu Bündeln zusammen, und in der Umgebung großer Räume gehen sie stellenweise ganz zugrunde. Also steht die Bildung des elastischen Gewebes in Kavernomen, wie es auch Jores beweist, im Zusammenhang mit der Bindegewebswucherung; bei der Gefäßvermehrung aber leidet es, resp. nimmt ab, weil es verdrängt wird. Dieselben Verhältnisse sind auch in anderen Gefäßgeschwülsten vorhanden.

In Ovarialkystomen entspricht die Wucherung des elastischen Gewebes durchaus nicht der Wucherung des Bindegewebes; außerdem gehen die elastischen Fasern an Stellen, wo sie degenerieren, unter. In Dermoidcysten ist das elastische Gewebe ein Bestandteil der Haut. Die Elastica kann ebenso, wie ein jedes andere Gewebe, auch an gemischten Geschwülsten teilnehmen.

Also können die gutartigen Geschwülste, was den Gehalt an elastischem Gewebe anbetrifft, in zwei Gruppen geteilt werden: 1. die Neubildung ist vom Muttergewebe immer scharf abgegrenzt und enthält kein elastisches Gewebe, oder es finden sich nur spärliche Überbleibsel von demselben; 2. die Geschwulst ist vom umliegenden Gewebe weniger isoliert, und das elastische Gewebe ist ein Bestandteil des neugebildeten Bindegewebes, mit welchem es sich ausbreitet. In den Geschwülsten der ersten Ordnung, welche eine Vermehrung des Bindegewebes, als von sicherem Geschwulstgewebe abstammend, aufweisen, war zur selben Zeit eine Wucherung des elastischen Gewebes nicht bemerkt worden. Deshalb darf in Geschwülsten der zweiten Ordnung das Bindegewebe, mit welchem die Elastica mitwuchert, streng genommen, nicht als Geschwulstgewebe

bezeichnet werden, sondern es muß wenigstens ein Teil desselben auf Rechnung des gewucherten Muttergewebes gebracht werden. Zugunsten dieser Annahme spricht auch der Umstand, daß die Wucherung von Gefäß- und epithelialen Elementen in der Geschwulst das elastische Gewebe verdrängt.

Das elastische Gewebe in Karzinomen.

Elastisches Gewebe wird, ähnlich dem Knorpelgewebe, vom Krebs langsamer als die übrigen Gewebe zerstört. Das elastische Gewebe erhält sich inmitten der Geschwulstelemente gut, falls es nicht durch entzündliche, degenerative und regenerative Prozesse in dem von der Neubildung befallenen Gewebe vernichtet wird.

Die Anwesenheit einer mehr oder minder großen Menge von elastischen Fasern in fast allen Krebsen ist in erster Linie vom Gehalt des Muttergewebes an elastischen Gebilden abhängig.

Was die unmittelbare Einwirkung der Krebselemente auf das elastische Gewebe anbetrifft, so ist sie eine hauptsächlich mechanische: entweder durchdringen die Krebswucherungen die elastischen Gebilde, sich zwischen die elastischen Fasern einkeilend, oder sie dehnen letztere aus, deformieren und drängen sie zurück. Oder auch, sie umwachsen diese Gebilde, sie bis zum vollständigen Schwund zusammendrückend. Der Untergang von elastischen Fasern durch Phagocytose der Krebszellen bleibt eine offene Frage. Ebenso ist eine chemische und fermentative Wirkung des Krebsepithels auf diese Fasern nicht konstatiert worden.

Die Degeneration der Krebszellen, sogar mit Ablagerung von Kalk und Eisen, übt einen schädlicheren Einfluß auf die elastischen Fasern nicht aus. Wir fanden elastische Fasern in der Umgebung von Perlen. Folglich ist anzunehmen, daß das elastische Gewebe den Geschwulstelementen gegenüber sich größtenteils passiv verhält.

Diese Verhältnisse können verschieden sein, indem sie wie von der Art und dem Wachstum der Geschwulst, so auch von der Form der elastischen Gebilde abhängen.

Das expansive Wachstum der Krebse spielt eine unbedeutende Rolle und tritt hinter dem infiltrierenden Wachstume

zurück; nur in schnell wachsenden Metastasen tritt zuweilen die Preßwirkung auf das Grenzgewebe hervor (besonders in der Leber) (Ribbert). Gewöhnlich aber dringen die Krebszellen in das umgebende Gewebe einzeln oder in Zügen ein und zerstören es allmählich.

Die elastischen Gebilde, welche sich der Geschwulst während ihres Wuchses in den Weg stellen, können verschiedenartige Zerstörungsbilder aufweisen.

Einzelne elastische Fasern üben keinen Einfluß auf das Aussehen und Wachstum der Krebszapfen aus; entweder werden sie von letzteren zur Seite geschoben, „weggefegt", oder gehen durch die Zellmassen hindurch, sie gleichsam durchbohrend. Dagegen können die elastischen Gefäßhüllen, welche den Weg der wachsenden Geschwulst kreuzen, sowohl den Wuchs aufhalten als auch die Umrisse der Krebsmassen ändern. Dabei dringen einzelue oberflächliche Fasern zwischen die peripherischen Zellen der Geschwulst ein. Zuweilen kann man beobachten, wie das Muttergewebe tief in die Neubildung keilförmig hineingeht, während den Gipfel des Keils ein kleines arterielles Gefäß einnimmt.

Der Elastica der Gefäße und der Ausführungsgänge gegenüber verhalten sich die Krebselemente auf zweierlei Weise, wahrscheinlich von verschiedenen Zufälligkeiten im Wachstum abhängend. Das elastische Netz, welches die Gefäße und Ausführungsgänge der Drüsen umgibt, wird entweder durch die Krebszellen infiltriert, ausgedehnt, zerrissen und unter sie zerstreut, oder es wird, im Gegenteil, zwischen den Krebszellen und -Gebilden zusammengedrückt. Die elastischen Membranen der durch Geschwulstthromben geschlossenen Gefäße werden mit der Zeit ausgedehnt und platzen. Dieselben Erscheinungen wie in den Membranen sieht man auch in anderen netzförmigen Gebilden des elastischen Gewebes. Streifen des elastischen Netzes werden nicht selten nach dieser oder jener Seite in Form sackartiger Ausbuchtungen herausgestülpt, zerkleinert und nehmen ein filzartiges Aussehen an; letzteres findet sich zwar hauptsächlich in der Geschwulstperipherie und wird durch den Entzündungsprozeß im umgebenden Gewebe hervorgerufen; tiefer in der Geschwulst kann man zuweilen

abgegrenzte Trümmer eines solchen Netzes finden. Die Krebsgebilde können in einem gut erhaltenen, zarten, elastischen Netze liegen, wie man das häufig sehen kann bei der Durchwucherung und Zerstörung von Muskeln des Uterus, des Magens usw. durch den Krebs.

Je nach der Art des Krebses erhält sich in der Geschwulst bald mehr, bald weniger vom elastischen Gewebe. So enthält das Kankroid, wenn es papillenförmig wächst, weniger elastische Fasern, als wenn es in das Corium durchwächst, wo das Epithel die elastischen Fasern auseinanderschiebt und zerstört. Genau ebenso sind Geschwulstbezirke, welche die Schleimhaut durchwachsen, an elastischem Gewebe arm und entbehren des letzteren vollständig, wenn sie über die Schleimhaut stark hervorragen. Krebse, welche in schmalen, wenig zahlreichen Zügen wachsen und das Muttergewebe wenig zerstören, verdrängen die elastischen Fasern auch weniger als diejenigen, welche in Form großer, eng aneinander sitzender Geschwulstknoten wachsen. Letzteres bezieht sich auf einige kankroide, großacinöse und kolloide Formen des Krebses. Bei diesen Krebsformen trifft man Felder mit dicht gedrängten Haufen elastischen Gewebes an, welche sich neben Nestern befinden, die ganz frei von elastischem Gewebe sind. In der acinösen und kolloiden Krebsform trifft man sehr selten elastische Fasern inmitten der Alveolen an. Beim medullären Krebs befinden sich kurze Fasertrümmer auch inmitten der Zellen, und oft verteilen sich die Geschwulstzellen im auseinandergeschobenen Netz wie in einem „Reticulum“.

Der Scirrhus lenkte die Aufmerksamkeit vieler Autoren auf sich durch seinen großen Gehalt an elastischem Gewebe. Die Hauptquelle des elastischen Gewebes dieser Geschwülste sind die elastischen Scheiden der Gefäße, der Ausführungsgänge von Drüsen und die elastischen Netze — das subepitheliale, das Netz der Muscularis mucosae, externae u. a.

Als Plätze, wo sich die elastischen Elemente vermehren, figurieren die Geschwulstbezirke, wo normal elastische Gebilde sich befinden. Eine stärkere Entwicklung der elastischen Fasern trifft man auch bei anderen Krebsformen. Zugleich mit der wirklichen Vermehrung der Elastica besteht auch eine

scheinbare, dort nämlich, wo das Geschwulstgewebe einschrumpft. Das kann man gewöhnlich in Scirrhen der Mamma beobachten. Auf diese Weise ergibt sich ein dichter Haufen elastischer Gebilde. Dagegen führt die Krebsinfiltration zur Flächenvergrößerung; die elastischen Fasern des Netzwerks werden auseinandergeschoben, ausgedehnt und zerreißen endlich, sich auf bedeutende Geschwulstbezirke ausdehnend. Folglich findet eine allmähliche Abnahme der Elastica entsprechend der Stärke und dem Orte der Geschwulstwucherung statt.

Die Menge der elastischen Fasern, welche sich in Krebsen erhält, hängt, außer ihrer mechanischen Zerstörung durch die Geschwulstelemente, auch von anderen Ursachen ab. Das Gewebe nämlich, welches von der Geschwulst betroffen ist, verhält sich dazu durchaus nicht immer passiv. In ihm entstehen durch die Wirkung der Stoffwechselprodukte des Krebsepithels, welches zugleich als Fremdkörper wirkt, verschiedene Prozesse entzündlichen Charakters: im Bindegewebe Zellinfiltration und nicht selten Vermehrung seiner Substanz, in Muskelzellen Vermehrung der Kerne, im Knochen Resorption durch Osteoklasten usw. Solche entzündlichen Prozesse zerstören auch das elastische Gewebe.

Schon in den Anfangsstadien des Krebses sahen wir Vernichtung der elastischen Fasern, was unserer Meinung nach als Bekräftigung der Theorie Ribberts von der Genese des Krebses gelten könnte. Der Krebs kann auch in unverändertes Gewebe hineinwachsen, indem er an seinem Rande zuerst diese oder jene Prozesse entzündlichen Charakters hervorruft. Zieler konstatierte bei in der Haut wachsenden Krebszapfen einen Infiltrationsgürtel in Form kleinzelliger Infiltration. Diese Prozesse zerstören unbedingt die elastischen Fasern; der Vernichtungsgrad hängt von der Stärke und Dauer der Entzündung ab. Das elastische Gewebe wird weniger zerstört, falls die Zellinfiltration bald durch Krebselemente ersetzt wird und leidet mehr, wenn in der Infiltrationszone Bindegewebe wuchert (hypertrophischer Prozeß); endlich wird die Elastica fast vollständig zerstört, wenn bei chronischerem Verlaufe des Prozesses das entzündete Gewebe die Eigenschaften eines Granulationsgewebes annimmt.

Das schnelle Wachstum der Geschwulst übt keinen besonders verderblichen Einfluß auf das elastische Gewebe aus, weil die ein solches Wachstum begleitenden stärkeren Entzündungserscheinungen, welche das elastische Gewebe vernichten können, bald aufgehoben werden, und das infiltrierte Gewebe durch Geschwulstelemente ersetzt wird. Bei langsamem Wachstum der Geschwulst können die reaktiven Prozesse ganz unbedeutend sein. Nur im „ulcus rodens" herrschen, ungeachtet des langsamen Wachstums, gewöhnlich entzündliche Prozesse vor, infolgedessen hier auch eine starke Zerstörung der elastischen Fasern stattfindet.

Degenerationsprozesse der Krebszellen üben als solche, wie wir das schon sahen, einen schädlichen Einfluß auf die elastischen Fasern nicht aus, aber sie rufen eine stärkere Reaktion seitens des Stromas hervor. So ist in kolloiden Formen des Krebses das Stroma oft fibrös degeneriert und oedematös. Deshalb ist es auch äußerst arm an elastischem Gewebe; letzteres findet sich auch in schleimig degenerierten Stellen des Stromas. In zerfallenden Geschwulstbezirken erhalten sich im Stroma infolge der zerstörenden Entzündung nur Überbleibsel von elastischen Scheiden der Gefäße. Was den Zustand einzelner Fasern im Geschwulstgewebe anbetrifft, so können sie normal sein; öfters haben sie das Aussehen einzelner Trümmer, bald kurzer und dicker, mit kurzen, aber dünnen Abzweigungen, bald dünner, spitzwinkelig gebogener, bald langer und geschlängelter, selten gerader, bald fein zerkleinerter und ausgestreuter oder zu Haufen geballter Trümmer, bald verfilzter.

Bevor die Fasern verschwinden, verlieren sie stellenweise oder in ihrer ganzen Ausdehnung die Eigenschaft, Farbstoff aufzunehmen, quellen auf — besonders oft trifft man angeschwollene Enden — und verschwimmen endlich.

Das elastische Gewebe in Sarkomen.

Kein Gewebe des Organismus widersteht dem Wachstum des sarkomatösen Gewebes.

Die Epidermis, Drüsen-, Binde-, Fett-, Muskel-, Knochen- und Knorpelgewebe gehen an der Grenze des Sarkoms unter,

meistenteils durch Druckatrophie und unabhängig vom Wachstum der Geschwulst, sei dieses ein expansives, wie es in kleinen Knollen beobachtet wird, oder infiltrierendes (diffus und in Form von Zügen).

In einigen Geweben können durch Hineinwachsen von sarkomatösen Geschwülsten verschiedene Prozesse sich entwickeln. So beobachtet man im Muskelgewebe regressive Prozesse, im Bindegewebe Leukocyteninfiltrationen, in der Epidermis-Nekrose (Ribbert). Das gegen sarkomatöse Zerstörungen widerstandsfähigste Gewebe ist das Knorpelgewebe. Große Resistenz hat auch das elastische Gewebe, es unterscheidet sich aber vom Knorpel dadurch, daß es das Geschwulstwachstum nicht aufhält und durch sarkomatöse Elemente infiltriert wird. Das elastische Gewebe erhält sich zwischen ihnen noch lange Zeit, nachdem alle anderen Gewebe schon verdrängt oder durch Druck untergegangen sind. Mit der Zeit atrophieren die elastischen Elemente in der Geschwulst; dieses ist daraus zu ersehen, daß elastisches Gewebe in bemerkenswerter Menge nur in den peripherischen Teilen der Geschwulst zu finden ist, gegen das Zentrum aber bis zum völligen Verschwinden abnimmt (Passarge, Hedinger, Pokrowski u. a.).

Die Hauptleiter des elastischen Gewebes für das Sarkom sind die Gefäße des Muttergewebes (Polak-Daniel), wie es Melnikow-Raswedenkow auch für normale Organe nachwies. Die Theorie Polak-Daniels von der Neubildung kleinerer Gefäße mit elastischen Scheiden in einigen Sarkomen, welche sich auf die Beobachtung stützt, daß sich solche Gefäße in großer Zahl dort fänden, wo ihrer normalerweise wenige seien, wird weder durch die Beobachtungen der Autoren, noch durch unsere eigenen bekräftigt. Das elastische Gewebe alter Gefäße kann außerordentlich lange im Geschwulstgewebe erhalten bleiben; wir konnten auch im Zentrum gewaltiger Geschwülste die Elastica großer Gefäße antreffen. Hedinger beschrieb in sarkomatösen Strumen geschwulstig verwachsene Venen in Form ovaler, seltener runder Felder, welche ganz oder teilweise durch elastische Fasern oder Lamellen abgegrenzt waren; in ihrer Mitte fanden sich noch spaltförmige Lumina

mit Endothelauskleidung. Dasselbe, nur etwas seltener, wurde in Arterien beobachtet, von welchen die charakteristische Media übrig blieb. In einigen Arterien fand sich ein Durchbruch der Geschwulstzellen ins Lumen, in anderen entwickelte sich Geschwulstgewebe zwischen Intima und Elastica, wie in den Venen. Ähnliche Bilder trafen wir in sehr vielen Präparaten an; dabei konnte man im Geschwulstgewebe den Zustand der Gefäßwandelastica auf den verschiedensten Stufen der Zerstörung verfolgen. Die Umrisse der Gefäße verändern sich im allgemeinen gewöhnlich nicht; es scheint, als ob ihre Elastica durch einen Strom sarkomatösen Gewebes überschwemmt ist; nur selten sind diese durch die Elastica begrenzten Felder von unregelmäßig runder oder ovaler Form. Die Beziehungen der elastischen Elemente untereinander und auch ihre Menge werden verschiedenen Störungen ausgesetzt seitens des sie infiltrierenden Geschwulstgewebes. Es kann aber auch fast alles unverändert bleiben, ungeachtet des vollständigen Durchwucherns von Geschwulstgewebe. Sehr oft beobachtet man eine Abspaltung einzelner Fasern von den äußeren Schichten der Elastica; diese Fasern dringen ins Geschwulstgewebe ein, sich in verschiedener Entfernung dort verlierend. Ihr Zusammenhang mit den Fasern der Gefäßscheide wird teilweise vollständig unterbrochen (Polak-Daniel, Hamilton). Die abgespaltenen Fasern stellen sich hauptsächlich in Form von zwischen den Geschwulstzellen zerstreuten kurzen gebogenen Trümmern dar, welche in verschiedener Anzahl die Gefäße umgeben; ihre Richtung ist fast immer zum Lumen des Gefäßes konzentrisch. Einzelne Fäserchen biegen unter einem rechten oder spitzen Winkel um. Außerdem sind, wie in Gefäßen normaler Organe, radiär ins Geschwulstgewebe laufende lange gerade und kurze geschlängelte Fasern anzutreffen; diese letzteren färben sich oft nicht in ihrer ganzen Ausdehnung. Nicht selten geschieht es, daß das Netz der Adventitia sich nur breiter auseinanderschiebt und in ihm die Zellen der Neubildung, wie in einem Reticulum, zu liegen kommen. Zuweilen nehmen die elastischen Gebilde die Form zweier konzentrischer Ringe an, zwischen welchen das Geschwulstgewebe in breiter Schicht liegt.

Auf diese Weise werden die elastischen Gebilde der Scheiden dünner, zum Teil zerstört und können endlich in Form kurzer Faserstücke erscheinen, welche, charakteristisch für die Umrisse der Gefäße, im Quer- und Längsschnitt angeordnet sind. Man kann auch, besonders in Venen, in irgendeiner abgegrenzten Stelle einen Durchbruch des Geschwulstgewebes durch die elastischen Scheiden antreffen.

Andere Quellen des elastischen Gewebes sind verschiedene Gewebe und Gebilde, welche von der Geschwulst durchwachsen werden und Elastica enthalten, so z. B.: Bindegewebsbündel, Muskeln, Fascien, Knochenhaut, periglanduläres Gewebe, das Gewebe der Lungenalveolen und andere. Es ist natürlich, daß die elastischen Fasern am öftesten in den Bindegewebssepten liegen. Nach Unna dienen die elastischen Fasern als Kriterium der Menge des alten Bindegewebes, welches im Sarkom enthalten ist. Polak-Daniel meint, daß es um so mehr elastische Fasern in der Geschwulst gibt, je stärker in ihr die Bindegewebszüge ausgedrückt sind. Wenn die Geschwulst Gewebe durchwuchert, die keine Elastica enthalten, so ist sie, außer den Gefäßen, frei von derselben. So verhalten sich: das Myelom im Knochenmark, das myelogene Sarkom, falls es nicht Knochenhaut, Muskeln und Fascien durchwächst; das Sarkom der Leber, wenn es die Kapsel mit den Trabekeln nicht durchwuchert usw. Am widerstandsfähigsten gegen die Zerstörung und Verdrängung durch Geschwulstgewebe sind nach der Gefäßelastica die elastischen Netze (das subepitheliale, die Muscularis mucosae, Intermuscularis, das Netz der Pleura, des Peritoneums, der Glissonschen Kapsel u. a.). Sie werden meistenteils als Ganzes von der Geschwulst infiltriert, nicht verschoben, sondern nur nach dieser oder jener Seite ausgebogen. Zuweilen werden sie in ihrer ganzen Dicke zerrissen, dabei stellen sich einzelne Faserstücke senkrecht oder schräg zur Oberfläche des Netzes, oder es verfilzen sich die Enden des Risses zu einem Knäuel. Die elastischen Netzwerke, welche von der Geschwulst durchzogen werden, werden auseinandergeschoben, auseinandergerissen und verwandeln sich in Nester von kurzen Fasertrümmern, die zwischen die Geschwulstzellen zu liegen kommen. Die ursprüngliche Richtung der Fasern

wird beibehalten. Stellenweise sieht man, daß solch ein Netz nicht nur aus zerkleinerten, sondern auch aus dünner gewordenen Fasern besteht. Folglich kann das dichte Netzwerk, geringer werdend, auf große Strecken des Geschwulstgewebes sich verbreiten. Endlich können vom Netz nur einzelne Fasern übrig bleiben, welche in großer Entfernung voneinander in der Geschwulst zerstreut sind. Die Aufmerksamkeit des Forschers wird auf das Geschwulstwachstum in der Lunge gelenkt, wo die Zellmassen im Lumen der Alveolen wuchern; dabei werden die elastischen Gebilde langsam zerstört und behalten lange ihre topographischen Beziehungen bei, während die Alveolensepten durch Druck atrophieren. Letzteres beobachtet man auch in anderen Organen, wenn die Geschwulst ebenso frei nach allen Seiten wachsen kann wie in den Lungenalveolen (Polak-Daniel, Hansemann).

Unna, Riehl und Schulz meinen, daß es verschiedene Grade der Atrophie des elastischen Gewebes je nach der Sarkomart gibt, führen aber keine klaren Tatsachen an. Nach unseren Beobachtungen tritt von allen Sarkomen das Fibrosarkom scharf hervor als Geschwulst, welche beständig sehr arm an elastischem Gewebe ist, denn diese Sarkomart steht sehr nahe den Fibromen, weil in ihr die Bindegewebsfasern sich in gleicher Menge mit den Zellen entwickeln. Was die anderen Sarkomarten anbetrifft, so steht die Menge ihrer elastischen Fasern nicht als etwas Bestimmtes da, sie ist für alle in gleicher Weise eher zufällig. Elastische Fasern gibt es in größerer Zahl dort, wo in der Geschwulst mehr Muttergewebe resp. Bindegewebe enthalten ist. Beim schnellen Wachstum findet eine weniger energische Verdrängung des Muttergewebes, folglich auch des elastischen Gewebes, statt. Unter den vielen Sarkomen machen auch die Angiosarkome, was den Gehalt an Elastica betrifft, keine Ausnahme, denn ihre Gefäße entbehren der Elastica. Folglich ist die Teilnahme des elastischen Gewebes an den Geschwülsten mit ihrem Befund im Muttergewebe untrennbar verbunden, wie im normalen, so auch im pathologischen Zustande.

Unter den Vorgängen, welche sich in den elastischen Fasern selbst abspielen bei ihrem Untergange, treten vor allem

die mechanischen Zerstörungen hervor, an welche sich auch andere anschließen, wie Verlust der Tinktionsfähigkeit, teilweise oder in der ganzen Länge (Passarge, Pokrowski), Aufquellen, örtliche Anschwellungen (gewöhnlich an den Enden) und endlich vollständiger Schwund. Beim Durchreißen des dünnen Fasernetzes beobachtet man filzartige Anhäufungen von elastischen Fäden. Beim Oedem des Geschwulstgewebes gehen die elastischen Fasern schneller zugrunde. Sogar in nekrotischen Bezirken kann man Überbleibsel elastischer Fasern der Gefäßmembranen antreffen.

Das elastische Gewebe in Endotheliomen.

Die Endotheliome verbreiten sich während ihres Wachstums längs dem Laufe der Gefäße und den Spalten des erkrankten Gewebes und stehen in engem Zusammenhange mit dem Muttergewebe, welches am Aufbau des Geschwulststroma teilnimmt.

Je nach der Geschwulstart und der Art ihres Wachstums wird die Zerstörung und auch die Degeneration des Muttergewebes nicht immer im gleichen Maße beobachtet. Zugleich mit dem Muttergewebe wird, als sein Bestandteil, auch das elastische Gewebe zerstört, trotz seiner großen Widerstandsfähigkeit.

Kleine, äußerst langsam sich vergrößernde Geschwülste können sowohl in Knoten, als auch diffus wachsen und liegen in fast unverändertem Muttergewebe, von normalen elastischen Fasern umgeben. Wenn langsam wachsende Endotheliome im Laufe vieler Jahre eine bedeutende Größe erreichen, so finden im Muttergewebe, wenn es überhaupt noch an der Bildung des Geschwulststroma teilnimmt, reaktive Prozesse verschiedenen Grades statt. Diese Prozesse vernichten allmählich auch das elastische Gewebe, so daß es im fibrös entarteten Stroma in Form einzelner spärlicher Fäserchen und Gefäßmembranen verbleibt. In schnell wachsenden malignen Neubildungen geht das elastische Gewebe durch eben dieselben entzündlichen Prozesse unter, nur sind letztere hier mehr ausgeprägt. Ungeachtet dessen kann in bösartigen Geschwülsten ebensoviel elastisches Gewebe erhalten bleiben wie in gutartigen

Neubildungen, besonders beim diffusen Wachstum, durch welches die Geschwulst das Muttergewebe immer mehr und mehr zerstört und die elastischen Gebilde des Letzteren in ihr Gewebe aufnimmt.

In einer ganzen Reihe von Endotheliomen, ohne Bezugnahme auf die Größe der Geschwulst, kann das Stroma einen komplizierten Bau aufweisen; im Stroma solcher Endotheliome erscheint hyalin und schleimig entartetes Knorpelgewebe, was nicht ohne Einfluß auf ins Geschwulstgewebe geratene elastische Fasern bleibt. Im schleimigen Gewebe verschwinden die elastischen Fasern, im hyalin degenerierten können sie auch erhalten bleiben. Eben dieselbe zerstörende Wirkung übt auf die elastischen Fasern auch die Degeneration der Endothelzellen aus. Unveränderte Geschwulstzellen wirken auf das elastische Gewebe nur in mechanischer Weise. So verdrängen die dünneren zapfenförmigen Wucherungen an und für sich die elastischen Fasern weniger, als die dickeren Cylinder, zwischen welchen die elastischen Fasern zusammengedrückt werden und verschwinden, indem sie zuweilen ihre Tinktionsfähigkeit verlieren.

Die praktische Bedeutung der spezifischen Färbung von elastischen Fasern in Geschwülsten.

In der Literatur gibt es einige Hinweise auf die wichtige Bedeutung der spezifischen Färbung elastischer Fasern für die praktische Medizin.

Fischer vermerkt den großen Nutzen, welcher durch die Färbung der Elastica beim Untersuchen kleiner Geschwulstpartikel bei Probeexcisionen u. a. erzielt wird. Oft ist es nicht möglich, mit Gewißheit zu entscheiden, ob eine Geschwulst gutartig oder bösartig ist. Außerdem kann man auf Stückchen aus einer wenig charakteristischen Stelle stoßen und daher einen falschen Schluß ziehen. Um eine richtigere Diagnose in solchen Fällen zu stellen, empfiehlt Fischer besonders die Elasticafärbung und zwar aus folgenden Erwägungen. Die Färbung der Elastica gibt meistenteils einen Begriff von der Topographie des Gewebes und erlaubt festzustellen, welche Schichten und Gebilde die Geschwulst durchwuchert hat, wie

tief sie eingedrungen ist usw. Bei der Färbung des elastischen Gewebes treten die Gefäße und ihre Beziehungen zur Geschwulst sehr deutlich hervor, was eine große Bedeutung für die Bestimmung des Geschwulstcharakters hat. So ist die Bösartigkeit der Neubildung vollständig bewiesen, wenn das Geschwulstgewebe in die Gefäße eindringt. Ohne Hilfe der Elasticafärbung ist es oft unmöglich, eine Durchwucherung der Geschwulst in die Gefäße festzustellen, weil die Gefäßwand durch die Neubildung zerstört wird, und von ihr nur Überbleibsel elastischer Fasern erhalten bleiben.

Als Unterschied zwischen gutartiger und karzinomatöser Wucherung des Epithels ist, nach Abel, ein wichtiges Kriterium in den Beziehungen beider Wucherungsformen zum elastischen Gewebe gefunden worden: zwischen den Zellen der Krebsneubildung finden sich Überbleibsel elastischen Gewebes, während man bei hyperplastischen (hypertrophischen) Prozessen sie niemals zwischen den Epithelien antrifft.

Uns scheint es, daß man auch überhaupt nach der Teilnahme des elastischen Gewebes an der Geschwulst oft gutartige Neubildungen von bösartigen unterscheiden und den Übergang ersterer in letztere bestimmen kann, wenn man die Aufmerksamkeit auf ein Kennzeichen lenkt, nämlich auf die vollständige Abwesenheit elastischer Elemente in einer ganzen Reihe von gutartigen Geschwülsten.

Sowohl das Stroma, wie auch das elastische Gewebe, als ein Bestandteil des ersteren, ist im Parenchym der Krebse mehr isoliert als in Sarkomen. Außerdem trifft man im sarkomatösen Gewebe, im Vergleich mit dem Krebsgewebe, die Elastica in kleinerer Menge an, weil in Sarkomen zugleich mit dem infiltrierenden Wachstum gewöhnlich auch Knotenwachstum stattfindet.

Bei den Schwierigkeiten, welche man zuweilen beim Differenzieren des Geschwulstgewebes von entzündlichem Gewebe hat, kann der Umstand aushelfen, das die Elastica seitens des Geschwulstgewebes hauptsächlich einer mechanischen Einwirkung ausgesetzt wird. Folglich ist ein Überwiegen des mechanischen Momentes über das biologische bis zu einem gewissen Maße das Kriterium für den Unterschied zwischen Neubildung und Granulationsgewebe.

Oft kann man nur nach der Verbreitung des elastischen Gewebes in bezug auf das Geschwulstgewebe an der Anfangsstelle der Neubildung, auf die Wachstumsrichtung und die Verbreitungsart einen Schluß ziehen. Nach der Menge der elastischen Fasern ist es zuweilen möglich, zu schließen, wieviel normales Gewebe, eventuell Gefäße, in das Geschwulstgewebe geraten ist. Die Elasticafärbung erleichtert die Aufgabe, neugebildete Gefäße von alten zu unterscheiden, da in den Scheiden der ersteren keine elastischen Fasern aufzuweisen sind.

Der Zustand des elastischen Gewebes weist auf diese oder jene Prozesse hin, welche entweder der Geschwulst vorhergegangen, oder sowohl durch ihr Entstehen, als auch durch ihr Wachstum hervorgerufen waren.

Endlich gelingt es zuweilen, nur dank der Färbung von elastischen Fasern, das Geschwulstgewebe von hypertrophischen zu unterscheiden, besonders dann, wenn letzteres am Aufbau des Stromas teilnimmt.

Eine sehr wertvolle Tatsache ist, wie Fischer bemerkt, für die histologische Diagnostik die große Widerstandsfähigkeit der elastischen Fasern gegen verschiedene zerstörende Prozesse, Fäulnis u. a. In einem Stückchen Gewebe, welches durch Erbrechen, Husten, mit dem Urin u. a. herausbefördert worden ist, und in welchem man weder Kerne, noch Zellen mehr finden kann, wo es wegen Nekrose, Fäulnis oder Zerfall unmöglich ist, die Gewebe zu erkennen, sind die elastischen Fasern oft gut erhalten. Durch ihre Färbung kann man feststellen, daß es ein abgestorbenes Gewebspartikel ist. Die Verteilung der Fasern oder die Umrisse der Gefäßelastica weisen auf einen leichteren oder schwereren Prozeß hin, bei dem Gewebs- oder Geschwulstteile abreißen können.

Somit kann bei histologischen Untersuchungen von Geschwülsten die Färbung des elastischen Gewebes diese oder jene diagnostischen Kennzeichen abgeben und hat deshalb zweifellos eine praktische Bedeutung.

Zum Schluß erlaube ich mir, die wesentlichen Folgerungen vorliegender Arbeit kurz zu wiederholen.

1. Das elastische Gewebe stammt nicht vom Geschwulstgewebe ab. Gemischte Geschwülste machen eine Ausnahme.

2. Das elastische Gewebe nimmt insofern an der Geschwulst teil, als in letzterer Muttergewebe da ist. Dabei zeichnet sich die Elastica im Vergleich zu anderen Geweben durch größere Festigkeit und Widerstandsfähigkeit aus.

3. Geschwülste mit expansivem Wachstum enthalten elastisches Gewebe in spärlicher Menge in den peripherischen Teilen.

4. Geschwülste mit infiltrierendem Wachstum enthalten elastisches Gewebe in verschiedener Menge, aber in den tiefen Teilen entbehren sie dessen vollständig.

5. Die Menge des elastischen Gewebes in Geschwülsten steht in engem Zusammenhange mit dessen Menge im Muttergewebe.

6. Das elastische Gewebe wird in allen Geschwülsten zerstört, wobei es hauptsächlich der mechanischen Einwirkung seitens der Geschwulstzellen ausgesetzt wird.

7. Die entzündlichen reaktiven Prozesse im Muttergewebe üben einen schädlichen Einfluß auf das elastische Gewebe aus, je nach ihrer Stärke und Dauer.

8. Eine Hypertrophie der normalen elastischen Gebilde, analog den anderen Geweben, kann in durch Geschwulst betroffenem Gewebe beobachtet werden und begleitet oft eine Hypertrophie des elastischen Gewebes im ganzen Organ.

9. Die Anwesenheit einer großen Menge elastischen Gewebes bei Krebs erklärt sich aus seiner Vermehrung im ganzen Organ, durch Ausnutzung des letzteren hervorgerufen, sowohl natürlicher (das Alter), als auch vorzeitiger im jungen und mittleren Lebensalter.

10. Die Regeneration von elastischen Fasern wird in Anbetracht der Langsamkeit dieses Prozesses in bösartigen Geschwülsten kaum stattfinden können.

11. In Sarkome und den größten Teil der Endotheliome gerät elastisches Gewebe, im Verhältnis zu Karzinomen, weniger, weil diese Geschwülste diffus knotig wachsen.

12. Die elastischen Fasern können in inniger Berührung sowohl mit den epithelialen, als auch mit den Bindegewebs-

geschwulstzellen stehen; im allgemeinen aber ist das elastische Gewebe, ähnlich dem Stroma, in Krebsen vom Parenchym schärfer isoliert.

13. Die Elektivfärbung des elastischen Gewebes in Geschwülsten ist, außer theoretischem Interesse, von verschiedenartiger praktischer Bedeutung.

Literatur.

Abel, Zur Frühdiagnose des Gebärmutterkrebses. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 64, 1901.

Audry, Note sur le tissu élastique de quelques muqueuses normales et pathologiques. Ann. de derm. et de syphiligr., T. V, 1894.

Becker, Beitrag zur Kenntnis d. wahren Muskelgeschwülste des Hodens. Dieses Arch., Bd. 163.

Berliner, Über spontane u. Narbenkeloide. Monatshefte f. prakt. Derm., Bd. 34.

Bierich, Untersuchungen über d. elast. Gewebe d. Brustdrüse im normalen Zustande u. bei Geschwülsten. Diss. Königsberg 1900.

Billroth, Untersuchungen über den feineren Bau u. die Entwicklung d. Brustdrüsengeschwülste. Dieses Arch., Bd. 18, 1860.

Bindi, Contribution à l'étude du tissu élastique dans les tumeurs. Revue de Chir. 1905.

Brüchanow, Über die Natur u. Genese d. cavernösen Hämangiome d. Leber. Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. 20.

Collina, Le fibre elastiche nei tumori. Morgagni, N. 6, 1901.

Colmers, Über Sarkome u. Endotheliome des Penis. Zieglers Beitr., Bd. 34.

Du Mesnil de-Rochemont, Uber d. Verhalten d. elastischen Fasern bei pathol. Zuständen d. Haut. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 25, 1893.

Fischer, Über d. Wert d. Elastinfärbung f. d. histologische Diagnostik. Münch. med. Woch., Nr. 43, 1902.

Derselbe, Über Neubildung v. Elastin in Geschwülsten. Dieses Arch., Bd. 176.

Gaßmann, Fünf Fälle v. Naevi cystepitheliomatosi disseminati. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 58.

Hamilton, A peculiar form of Fibrosarcoma of the Brain. The journal of experim. Med., Vol. IV, 1899.

Derselbe, On the presence of new elastic fibers in tumors. (Transaction of the Chicago pathol. soc. Vol. IV). Zentrbl. f. allg. Path. u. path. An., Bd. 14.

v. Hansemann, Die mikr. Diagnose d. bösart. Geschwülste. 2. Aufl., 1902.

Hedinger, Über Intima-Sarcomatose v. Venen u. Arterien in sarcomat. Strumen. Dieses Arch., Bd. 164.

Jaouye, Über d. Verhalten d. elast. Gewebes bei Magen-Karzinom. Dieses Arch., Bd. 169.

Jacobsthal, Myxom d. linken Vorhofes. Dieses Arch., Bd. 159.

Jores, Zur Kenntnis d. Regeneration u. Neubildung elast. Gewebes. Beitr. Ziegl.

Derselbe, Regeneration d. elast. Gewebes. Verhandl. d. Deutsch. Path Gesellsch. Aachen 1900.

Judalewitsch, Zur Histogenese d. weichen Naevi. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 58.

Kaufmann, Lehrbuch d. sp. path. Anat., 1901.

Kothe, Beitrag z. Kenntnis d. Lymphangiome mit besond. Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Dieses Arch., Bd. 176.

Krayer, Über d. Verhalten elast. Fasern in Geschwülsten. Diss. Würzburg 1904.

Lubarsch, Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch. 1890. Zentrbl. f. allg. Path. u. p. An., Nr. 19, 1900.

Matsucka, Zur path. Anat. d. Carcinoma papillosum ventriculi. Ref. Zentrbl. f. allg. P. u. path. An., Bd. 16.

Melnikow-Raswedenkow, Histologische Untersuchungen über d. elast. Gewebe in norm. u. path. veränderten Organen. Beitr. Zieglers, Bd. 26.

Meynel, Ein Fall v. Karzinom d. Magens mit starker Entwicklung d. elast. Gewebes u. über d. Verhalten dieses Gewebes im Magen b. verschied. Alter. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 9.

Nopp, Weitere Untersuchungen über elastische Fasern in Geschwülsten. Diss. Würzburg, 1904.

Passarge u. Krösing. Schwund u. Regeneration d. elast. Geweb. d. Haut unter verschiedenen pathol. Verhältnissen, I. u. II. Monatsh. f. prakt. Derm., 1894.

Pick, Über d. elast. Gewebe in d. norm. u. pathol. veränderten Gebärmutter. Volkmanns Samml. klin. Vorträge, Nr. 283, 1900.

Derselbe, Über d. Epithelioma adenoides cysticum (Brooke) u. seine Beziehung zum Adenom d. Talgdrüsen (Adenoepitheliom). Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 58.

Pokrowski, Das elast. Gewebe u. seine Veränderungen bei verschiedenen Krankheiten d. Lungen. Diss. Moskau, 1897.

Derselbe, Über Lymphangiome. Chirurgia, T. 4, 1898.

Polak-Daniel, Über d. Stroma in Sarkomen. Dieses Arch., Bd. 165.

Ravenna, Beitrag z. Histogenese d. melanot. Hautgeschwülste. Dieses Arch., Bd. 171.

Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn, 1904.

Santi, Über d. Ursprung d. Uterusmyome (Ann. ostertr. Ginecol., Nr. 4, 1902). Zentrbl. f. allg. Path. u. p. An., 1902.

Scheel, Über Neubildung d. elastisch. Gewebes in Karzinomen, besond. d. Mamma. Zieglers Beitr., Bd. 39.
Schmieden, Über d. Bau u. d. Genese d. Leberkavernome. Dieses Arch., Bd. 161.
Schulz, F., Über d. Verhalten d. elast. Fasern in d. norm. u. pathol. veränderten Haut. Diss. Bonn, 1893.
Schwarz, Über ein Epithelioma papillare. Dieses Arch., Bd. 175.
Siegenbeek von Heukelom, Sarkome u. plastische Entzündung. Dieses Arch., Bd. 107.
Soffianti, Contribution à l'étude du tissu élastique dans les neoplasies fibreuses de la peau (Arch. de méd. exper. et d'anat. path. 1893, T. V).
Uhle u. Wagner, Handb. d. allg. Pathologie, Aufl. 6.
Unna, Die Histopathologie d. Hautkrankheiten, 1894.
Virchow, Über elast. Fasern und deren Veränderungen. Dieses Arch., Bd. 15.
Derselbe, Zur Entwicklungsgeschichte d. Krebses, nebst Bemerkungen über Fettbildung in tier. Körper u. path. Resorption. Dieses Arch., Bd. I.
Weigert, Zentrbl. f. allg. Path. u. p. An., Bd. 9.
Williams, Festschrift für Prof. W. H. Welch, s. Nachr. der Ges. d. Wissensch. in Göttingen, 1900, Hft. 2.
Wolf, Beiträge z. Kenntnis d. Tumoren d. Mamma. Diss. Rostock, 1899.
Wrench, The relation of élastic tissue to carcinoma (Arch. of the Middlesex Hosp. V, 5, 1905). Ztrbl. f. allg. Path. u. path. An., Bd. 16.
Ziegler, Allgemeine Pathologie, 1901, X. Aufl.
Zieler, Über gewebliche Einschlüsse in Plattenepithelkrebsen, vornehml. d. Haut nebst Bemerk. über d. Krebsgeschwülste. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 62, 1902.

XVI.

Über die Morphologie, das Vorkommen und die Bedeutung der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten im gonorrhoischen Urethralsekret nebst Bemerkungen über die sog. Kugelkerne.

Von

Dr. J. Neuberger-Nürnberg.

(Hierzu Taf. IX.)

Bei der Untersuchung des gonorrhoischen Urethralsekrets hat man der Morphologie der Exsudatzellen bisher wenig Beachtung geschenkt. Erst vor wenigen Jahren — 1901 — hat

Pappenheim[1] auf das Vorkommen uninucleärer Leukocyten und Lymphocyten im gonorrhoischen Eiter hingewiesen und die Bedeutung dieses Befundes in hämatologischer Beziehung gewürdigt. Auch Deganello[2] und Leuchs[3] haben seitdem gelegentlich ihrer Zellstudien am menschlichen Eiter das gonorrhoische Sekret untersucht. Diese letzteren Untersuchungen erstreckten sich aber nur auf eine sehr geringe Zahl von Einzelfällen, — Deganello: Sekret von drei Fällen akuter Urethritis gonorrhoica, Leuchs: Sekret von einem Fall von Urethritis purulenta und vier Fällen von Urethritis gonorrhoica —, so daß deren Ergebnisse schon dadurch naturgemäß an Beweiskraft und Wertung Einbuße erleiden müssen.

Da nun Pappenheim auf Grund seiner Untersuchungen den Befund erhob, daß das Auftreten und die Zahl der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten als ein diagnostisches Merkmal für die „größere oder geringere Chronicität des gonorrhoischen Prozesses“ zu gelten habe,[1]) so haben sich in letzter Zeit auch Urologen — Posner[4], Joseph und Pollano[5] — mit einer Prüfung der Pappenheimschen These beschäftigt.

Die Resultate widersprechen sich nun in wesentlichen Punkten, so daß eine Nachuntersuchung geboten erscheinen durfte.

Ich habe mich dieser Arbeit seit über einem Jahre an der Hand sehr zahlreicher Gonorrhoefälle unterzogen und halte die Ergebnisse für mitteilungswert, da sie nicht nur zur Klärung der obigen strittigen Frage beitragen, sondern auch auf der Grundlage neu erhobener Tatsachen zu weiteren Forschungen Anlaß geben können.

Die Sekretuntersuchungen umfaßten sämtliche Stadien der Gonorrhoe; in den meisten Fällen wurden im Verlaufe ein und desselben Falles regelmäßige Sekretprüfungen vorgenommen — vom Beginn der Gonorrhoe an bis zum Abklingen und

1) Die von Delbanco in einem Referate über die Pappenheimsche Abhandlung in den Monatsheften für prakt. Dermatologie, Bd. 33 1901, ausgesprochene Behauptung „von der dem Urologen geläufigen Tatsache“, daß „bei der chronischen Gonorrhoe mehr mononucleäre Zellen im Eiter sich finden“, vermag der Priorität Pappenheims keinen Abbruch zu tun.

völligen Abheilen des Prozesses. Ich bemerke aber hierbei, daß die folgenden Darstellungen sich nur auf durch Expression aus der Urethra gewonnenes Sekret und nicht auch auf die im Urin auffindbaren Fäden, „Filamente“, beziehen.

Die Gewinnung des Sekrets geschah in der üblichen Weise durch Ausstreichen vermittels Platinöse auf dem Objektträger. Die Ausstreichung wurde sehr behutsam durch leichtes Verstreichen — oft vermittels eines dünnen Papierstreifens — vorgenommen. Die Fixation geschah zumeist durch vorsichtiges Erhitzen über eine Spiritusflamme oder durch Lufttrocknung. Die Resultate waren in beiden Fällen die gleichen. Auch die von Posner[6] empfohlene Methode der Osmiumsäuredämpfe wurde zum Vergleiche herangezogen. Irgendwelche Vorteile oder Vorzüge konnte ich bei Ausführung der letzteren gegenüber den obigen beiden Methoden nicht auffinden. Von Färbungsarten gelangten zur Anwendung: die May-Grünwaldsche, die Pappenheimsche Methylgrün-Pyroninmethode, Löfflersches Methylenblau, Eosin-Methylenblau — zumeist zweizeitig — usw. Bekanntlich hat Pappenheim die Methylgrün-Pyroninfärbung bei seinen gonorrhoischen Sekretuntersuchungen an erster Stelle verwandt, da sie ihm „ganz vorzüglich geeignet erschien, als Reagens auf ungekörnte uninucleäre, basophile Leukocyten und Lymphocyten zu gelten“. Vollkommen zugegeben, daß die Tinktion nach Pappenheim die eben genannten Zellformen in leuchtend roter Farbe distinkt färbt, ist meines Erachtens das Pappenheimsche Farbgemisch für den Nachweis der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten nicht notwendig, da, wie mir meine Untersuchungen lehrten, die einfache Löfflersche Methylenblaulösung in allen Fällen vollkommen ausreicht, um diese Zellformen sicher zu erkennen und von den multinucleären Leukocyten zu unterscheiden. Übrigens hat Pappenheim[7] kürzlich selbst die Bedeutung seiner Färbemethode bei eitrigem Sekret dadurch abgeschwächt, daß er sie „nur im Blut“ als ein direktes Reagens „für junge große und kleine Lymphocyten, im Gegensatz zu älteren uninucleären Leukocyten usw.“ bezeichnet. Daß es zur Sichtbarmachung und

Differenzierung der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten keiner besonderen Färbung bedürfe, vielmehr die gebräuchlichen basischen Farbstoffe, wie die gelegentlich der Gonokokkenuntersuchungen ja täglich allseitig in Gebrauch stehende Löfflersche Methylenblaulösung, ausreichen, dürfte auffallend erscheinen, da es uns unter diesen Umständen nicht erklärlich erscheint, warum nicht schon früher vor Pappenheim urologischerseits das Vorkommen der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten konstatiert worden ist. Der Grund hierfür dürfte wohl darin liegen, daß die Sekretuntersuchungen der Urologen sich ausschließlich in bakteriologischer Richtung bewegten, d. h. nur auf das Auffinden von Gonokokken gerichtet waren, abgesehen von den eosinophilen Zellen, die auch für die Urologen zu wissenschaftlichen Forschungen Anlaß boten.

Bei meinen Untersuchungen habe ich zunächst mein Augenmerk auf die äußere Form und Gestalt der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten, wie sie sich im gonorrhoischen Sekret vorfinden, gerichtet. Darüber herrscht nach den bisher vorliegenden Darstellungen durchaus keine Einheitlichkeit. Leuchs erklärt, daß ihm „die Lymphocyten am meisten Schwierigkeiten bereiteten". Er hält es oft für schwer, Lymphocyten von degenerierten Leukocyten oder aufgequollenen freien Leukocytenkernen zu unterscheiden. Deganello stellt neben den Lymphocyten zwei Gruppen von Zellen mit basophilen Granula auf, die er je nach den Größenverhältnissen als „sehr voluminöse Zellen mit basophilen Granula" und „wenig voluminöse Zellen mit basophilen Granula" unterscheidet. Die Zellen differenzieren sich durch ihre Färbungsverhältnisse sowohl von den Plasmazellen Unnas, als auch von den Mastzellen — keine Metachromasie —. Deganello fand sie nur in der Hälfte der von ihm vorgenommenen Eiteruntersuchungen und betrachtet sie als „zufällige Elemente des Eiters", denen er den Charakter und die Bedeutung von Eiterkörperchen abspricht. Posner gebraucht den Sammelnamen: mononucleäre Leukocyten und Joseph-Pollano: uninucleäre Lymphocyten, ohne daß diese beiden Autoren irgendwie auf die Morphologie und im Sinne der Ehrlichschen[8] Lehre auf die Differenzierungspunkte der Lymphocyten einerseits und der

uninucleären Leukocyten andererseits näher eingehen. Nur Pappenheim entspricht dieser Richtung, ohne aber in morphologischer Beziehung eingehende Schilderungen zu entwerfen. Ich will nun an der Hand zahlreicher Abbildungen meine Befunde näher erörtern.

Die kleinen Lymphocyten, die Ehrlich als Zellen bezeichnet mit einem „großen, runden, homogen gefärbten, konzentrisch gelagerten Kern“, der von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben ist, sind so typisch und prägnant, daß sie sowohl bei Methylgrünpyronin als auch bei Methylenblaufärbung stets leicht und sicher zu erkennen sind. Fig. 1a, Taf. IX stellt einen solchen kleinen Lymphocyten — Methylgrün-Pyroninärbung — dar. Gewöhnlich bildet das Protoplasma einen schmalen, stärker als der Kern tingierten Saum, dessen Breite nicht überall an der Peripherie gleichmäßig ist, so daß breitere, stärker gefärbte resp. stärker hervortretende Stellen mit dünneren, schwächer tingierten abwechseln. — Fig. 2: Methylgrün-Pyroninfärbung. Fig. 3: Methylenblaufärbung. — Der gewöhnlich „nicht ganz glatte, sondern etwas aufgefaserte, zackige, höckerige“ Kontur des Plasmas ist, wie Fig. 3 zeigt, auch gelegentlich bei keinen Lymphocyten, wenn auch in geringerem Grade, sichtbar. Viel hochgradiger und häufiger tritt diese Erscheinung bei großen Lymphocyten zutage, wie sie besonders in Fig. 4 ausgeprägt ist, aber auch hier, bei großen Lymphocyten, kann diese Plasmakonfiguration oft vollkommen fehlen oder nur sehr schwach angedeutet sein (Fig. 5). Sehr häufig finden sich große Lymphocyten im gonorrhoischen Sekret vor, von deren peripherischem Saume sich Teile abschnüren und kleine, freie Plasmaelemente bilden. Fig. 9 zeigt letztere in mehrfacher Anzahl. Bei Fig. 6 liegt der abgeschnürte Plasmateil kappen- oder haubenförmig dem Cytoplasma noch an und in Fig. 10 ist an der oberen Peripherie des großen Lymphocyten der Beginn der Abschnürung — bei a — schon sichtbar. Auch der von Ehrlich besonders bei den größeren Formen der Lymphocyten häufig auffindbare, auf „artifizieller Retraktion“ beruhende Hof läßt sich im Eiter oft wahrnehmen (Fig. 6, 9, 10, 12). Hinsichtlich der schwächeren oder stärkeren Basophilie des Kerns oder des Cytoplasmas finden sich große Unter-

schiede. Manchmal ist der Kern stärker tingiert als das Plasma (Fig. 5, 6, 12), manchmal ist umgekehrt der Plasmasaum viel intensiver gefärbt als der Kern (Fig. 7, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17). In letzterem Falle macht das Protoplasma oft einen punktierten, getüpfelten Eindruck (Fig. 13, 15, 16), manchmal erscheint es gitterartig figuriert (Fig. 14). Überhaupt kommen, wie die Abbildungen demonstrieren, recht häufig sehr vielgestaltige Formationen vor. In Fig. 12 habe ich Lymphocyten aus einem Gonorrhoepräparat dargestellt, wie sie — die dazwischenliegenden multinucleären Leukocyten wurden aus der Zeichnung fortgelassen — im Gesichtsfelde nebeneinander lagerten. Man sieht die sich ähnelnden, in Einzelheiten aber doch differenten Gebilde, sowohl bezüglich der Gestalt und des Chromatinreichtums der Kerne, als auch besonders hinsichtlich Formierung und Tingierung des Protoplasmas. Bezüglich des getüpfelten, punktierten oder auch netzartig angeordneten Plasmasaumes möchte ich hervorheben, daß es unzweckmäßig wäre und nur verwirrend wirken würde, hier von „granulierten" Zellen sprechen zu wollen. Bekanntlich hat Ehrlich ursprünglich tatsächlich bei den hier in Frage kommenden Zellen von einer „Körnelung" (a. a. O. S. 48) gesprochen, später aber den Ausdruck „netzartige Struktur" eingeführt. Ich halte meine obige Stellung für um so notwendiger, als Deganello, wie bereits erwähnt, auch von Zellen mit „basophilen Granula" spricht (und Deganellos Zellen sind, wie ich das noch ausführen werde, meines Erachtens Lymphocyten), und auch Drobinsky[9] neuerdings es für noch fraglich erklärt, ob das Protoplasma der kleinen und großen Lymphocyten „granuliert" sei.

Was den Unterschied zwischen kleinen und großen Lymphocyten anbetrifft, so dürfte wohl in der Regel durch die bereits angeführte Ehrlichsche Definition (kleine Lymphocyten: relativ großer Kern und schmaler Protoplasmasaum) eine leichte und sichere Entscheidung möglich sein. Aber ganz strikt läßt sich dieser Grundsatz nicht aufstellen. So stellen Fig. 1 b und Fig. 7 meines Erachtens „große" Lymphocyten dar, trotzdem Kernstruktur und Plasmasaum durchaus für kleine Lymphocyten charakteristisch sind. Andererseits bieten die

Lymphocyten in Fig. 12 mit den relativ kleinen Kernen und dem stark entwickelten Protoplasma durchaus das Paradigma von großen Lymphocyten, obwohl ihre Größe an und für sich der sonstiger großer Lymphocyten nachsteht. Übrigens erscheint eine strenge Scheidung zwischen kleinen und großen Lymphocyten im großen und ganzen nicht erforderlich, hat doch z. B. Carstanjen[10] selbst bei Blutuntersuchungen, bei denen doch Degenerationsprozesse, wie sie beim gonorrhoischen Eiter doch wohl denkbar sind und für gewisse Differenzierungen verantwortlich gemacht werden könnten, auch auf eine Trennung in diesem Sinne verzichtet.

Auf eine besonders durch ihre Größe auffallende Form von Lymphocyten muß ich besonders aufmerksam machen. Die Fig. 19 und 20 veranschaulichen diese Spezies. Ich fand sie durchaus nicht selten im gonorrhoischen Sekret, in welchem sie durch ihre, „große" Lymphocyten um das doppelte überragende, Größe hervortreten. Meines Erachtens sind sie mit den bereits mehrfach erwähnten Deganelloschen Zellen und mit den von Rosin und Bibergeil[11] als „Makrolymphocyten" bezeichneten Lymphocyten identisch.

Gehe ich nun zu den uninucleären Leukocyten über, so bin ich der Ansicht, daß sie im gonorrhoischen Sekret durch die Beschaffenheit ihres Kernes und ihres Cytoplasmas von den Lymphocyten gut zu unterscheiden sind. Das Protoplasma ist stets schwächer gefärbt als der Kern, einzelne Partien des Plasmas haben überhaupt oft keine Tingierung angenommen — Fig. 21, 23, 30 —, sehr oft sieht man mehr oder weniger scharf ausgeprägte Vacuolen im Plasma — Fig. 26, 33, 34, 35 —, nur selten — Fig. 28, 31 — ist der Randsaum des Plasmas scharf gekennzeichnet und stellt ein punktiertes oder gestreiftes Aussehen dar. Der öfters exzentrisch gelagerte Kern stellt ein kompaktes, im Gegensatz zum Plasma immer deutlich tingiertes, manchmal rundes — Fig. 32 — gewöhnlich aber gelapptes oder maulbeerförmig mit Einkerbungen versehenes Gebilde dar — Fig. 24, 25, 28, 29, 31, 33. — Auch die sogenannten Übergangsformen in Zwergsackgestalt — Fig. 23 — fallen ins Auge. In letztere Gruppe gehört wohl auch der uninucleäre Leukocyt von Fig. 27,

dessen Kern in seiner ganzen Komposition mit denen von Zellen multinucleärer Kernfigur nicht zu verwechseln ist. Wie die Fig. 22, 25, 26, 31, 32 zeigen, ist der Kern öfters vacuolisiert und zeichnet sich stets den Kernen der Lymphocyten gegenüber durch seine Chromatinarmut aus (vgl. Hauck: Über das Verhalten der Leukocyten im zweiten Stadium der Syphilis vor und nach Einleitung der Quecksilbertherapie. Archiv f. Derm. u. Syph., Bd. 78, 1906). Die Größenverhältnisse der uninucleären Leukocyten sind verschiedenartig. Der Kontrast zwischen dem Umfange der in Fig. 26, 29, 31, 32 dargestellten uninucleären Leukocyten und den in Fig. 21 bis 25 abgebildeten ist ein ganz auffallender. Die Größenverhältnisse können somit auch bei den uninucleären Leukocyten, ebensowenig wie bei den Lymphocyten als Artcharakteristika von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Ohne zur Frage der Hämatogenese der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten irgendwie Stellung nehmen zu wollen, da wohl eitrige Sekretuntersuchungen dazu nicht in vollem Umfange geeignet erscheinen, möchte ich nur hervorheben, daß ich den von Pappenheim in seiner bereits mehrfach erwähnten Publikation eingenommenen und seitdem noch in weiteren Arbeiten[12] von ihm wiederholt betonten Standpunkt, daß die „großen uninucleären Leukocyten und Übergangsformen direkte cytogenetische Altersentwicklungsformen der großen Lymphocyten“ seien, insofern nicht anerkennen kann, als Pappenheim im gonorrhoischen Sekret solche Übergangsbilder gefunden zu haben angibt. Während bekanntlich Ehrlich Übergänge von Lymphocyten zu uninucleären Leukocyten bestreitet, beschreibt diesen Vorgang Pappenheim folgendermaßen: „zwischen diesen kleineren und größeren Lymphocyten einerseits und den uninucleären Leukocyten und Übergangsformen andererseits fanden sich alle nur wünschenswerten Übergangsformen. Bald sah man Zellen mit schmalen, aber bereits weniger intensiv gefärbtem Zelleib, mit rundem, zentralem oder mit exzentrischem und zum Teil schon etwas eingebuchtetem Kern; bald Zellen mit rundem oder auch eingebuchtetem Kern, deren Zelleib an der einen Seite schmal und dunkel purpurrot gefärbt, an der

anderen bereits voluminöser und etwas matter karminrot erschien usw. Selten fanden sich diese basophilen körnchenlosen Zellen einzeln und isoliert zwischen multinucleären Leukocyten; meistens bildeten sie, Lymphocyten und uninucleäre Leukocyten untereinander vermengt, ganze Ketten oder in Reihen angeordnete Zellkolonien, eine Art von riesenzellenartigen Membranen oder Syncytien" usw.

Hierzu muß ich bemerken, daß kleine und große Lymphocyten und uninucleäre Leukocyten sehr verschiedenartige Formen annehmen können, wie ich sie ja zum Teil in Abbildungen in dieser Arbeit vorgeführt habe (ohne daß ich naturgemäß alle möglichen Details und Variationen berücksichtigen konnte), daß aber meines Erachtens immer genügend Charakteristika bei den Zellen vorhanden sind, um sie dieser oder jener Gruppe einverleiben zu können. Gewiß gehört Übung und Erfahrung dazu, die sich aber meines Erachtens bei zahlreichen Sekretuntersuchungen — ich beziehe mich vorzugsweise auf Methylenblaufärbungen — leicht erreichen läßt.

Übergangsformen, wie sie Pappenheim auf Grund obiger Schilderung konstruiert, kann ich nicht mit meinen Befunden in Einklang bringen. Die Syncytienbildung habe ich auch gelegentlich zu Gesicht bekommen. Wenn ich auch zugeben muß, daß diese durch Konfluenz von Lymphocyten und uninucleären Leukocyten zustande kommen kann (s. Fig. 11, die in Syncytienform einen großen uninucleären Leukocyten (a), umgeben von zwei großen Lymphocyten (b), darstellt), so ist doch das gewöhnliche, daß die uninucleären Leukocyten allein ohne Mitbeteiligung der Lymphocyten sich eng aneinander reihen und Konglomerate bilden. Hierbei kommt dann oft eine Verschmelzung und Versinterung zustande, welche die einzelnen uninucleären Leukocyten nicht mehr erkenntlich macht. Fig. 42 zeigt drei uninucleäre Leukocyten, deren Plasma konfluiert ist, deren Kerne aber deutlich sichtbar sind. Fig. 46 demonstriert zwei uninucleäre Leukocyten, deren Plasma in der Mitte verschmolzen ist, die Kerne sind — bei x und g — noch wohl erhalten. In Fig. 43 sehen wir einen oben liegenden, noch völlig typischen uninucleären Leukocyten, dem sich ein anderer mit noch einem erhaltenen

Kern angelagert hat. Die enorme Größe des angelagerten uninucleären Leukocyten läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß hier ursprünglich zwei uninucleäre Leukocyten vorhanden waren, von denen bei der Konfluenz der eine seinen Kern eingebüßt hat.

Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose bestehen meines Erachtens nur zwischen uninucleären Leukocyten und Epithelien. Hier dürfte manchmal die Unterscheidung sehr unsicher sein. Pappenheim ist allerdings anderer Meinung. Die Größe, der schärfere und gleichmäßigere Kontur der Epithelien, ihr relativ viel kleinerer und viel dunkler tingierter, auch „von dem voluminösen Zellenleib präziser abgegrenzter" Kern, die „matt gelblichrosa" Färbung des Epithelplasmas — all diese Eigenschaften scheinen nach Pappenheim eine Verwechslung auszuschließen. Gewiß treffen sehr häufig diese Kennzeichen bei den Epithelien zu, nicht gerade selten aber haben auch die uninucleären Leukocyten die gleichen Merkmale, zumal auch bei Methylgrün-Pyroninfärbung die an und für sich uninucleären Leukocyten charakteristische „purpurrote" Tingierung in schwächerer und damit der Epithelfärbung gleichender Nüancierung auftritt.[1]) Allerdings sind es nur die uninucleäre Leukocyten und nicht die Lymphocyten, welch letztere keinen Anlaß zur Verwechslung darbieten.

Auf eine weitere Eigenschaft der uninucleären Leukocyten muß ich besonders eingehen, da sie bisher in allen in Betracht kommenden Publikationen nicht erwähnt worden ist. Die uninucleären Leukocyten sind im Urethralsekret öfters als wahre Metschnikoffsche Makrophagen anzutreffen. Metschnikoffs Makrophagen sind, wie dieser Autor in verschiedenen experimentellen Arbeiten in den Annales de l'institut Pasteur nachgewiesen hat, uninucleäre Leukocyten, die den multinucleären Leukocyten gegenüber eine phagocytotische Tätigkeit ausüben, indem sie

[1]) An anderer Stelle (Centralblatt für Bakteriologie etc. Erste Abteilung. Bd. 28, 1900, S. 403) gibt Pappenheim die Färbung der „schmalen Ränder der Lymphocyten" als „leuchtend carminrot" an, „die breiteren der uninucleären Leukocyten in etwas matterer Nüance."

multinucleäre Leukocyten in sich aufnehmen und verzehren. Nach dieser Richtung findet man nun im gonorrhoischen Sekret die schönsten und klarsten Bilder, die speziell bezüglich der Intensität des Prozesses die von Metschnikoff gegebenen Abbildungen bei weitem übertreffen. Die Fig. 36 bis 48 stellen solche im Urethralsekret von mir aufgefundene Makrophagen dar. Die von den Makrophagen, d. h. uninucleären Leukocyten, aufgenommenen multinucleären Leukocyten sind nur selten in ihrer Form noch erkenntlich, wie z. B. in den Fig. 41, 46, 47, häufiger ist der Verdauungsprozeß ein schon vorgeschrittener und die multinucleären Leukocyten haben dann gewöhnlich eine runde, kugelige Gestalt angenommen (Fig. 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45).

Die runden Kugeln sind von verschiedener Größe, färben sich gewöhnlich mit Methylenblau sehr intensiv, sind aber nicht immer gleichmäßig dicht, sondern in der Mitte gelegentlich auch vacuolisiert und hohl — Fig. 40, 44. Ein noch weiter vorgeschrittenes Stadium scheint durch den Zerfall der Kugeln in zahlreiche kleine längliche oder vieleckige Elemente dokumentiert zu werden, wie es Fig. 37 und 39 aufweist. Bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin werden diese Zerfallskörperchen verschieden tingiert — Fig. 39 —, was meines Erachtens wohl ein Zeichen des verschieden weit abgelaufenen Assimilationsprozesses sein dürfte. Welcher Art der Degenerationsprozeß der von den Makrophagen aufgenommenen multinucleären Leukocyten ist, kann ich nicht sagen, es dürfte sich möglicherweise um eine hyaline Degeneration handeln. Fig. 45 ist ein mit Methylenblau-Eosin gefärbter Makrophag. Auch dieser zeigt eine verschiedene Nüancierung der zerfallenen phagocytierten Multinucleären. Die Kerne der Makrophagen liegen zumeist ganz exzentrisch — Fig. 36, 39, 44, 48 —, zuweilen weisen sie Lücken resp. Vacuolen auf — Fig. 40, Methylgrün-Pyroninfärbung, 44, 46, 48 —, der Kern kann bei Ausübung der Funktion der Makrophagen eine mehr spindelförmige oder elliptische Form annehmen — Fig. 37 —, oder wie in Fig. 38 nur noch undeutlich durch seine Randstellung und seine stärkere Färbung sichtbar sein. Hand in Hand mit der völligen Resorption der verzehrten Multinucleären kann wohl auch der

Makrophag zugrunde gehen. Fig. 48 scheint mir dafür ein Beleg zu sein, indem die Reste der multinucleären Leukocyten nur noch in Form von schwach angedeuteten Vacuolen — es handelt sich um Methylenblau-Eosin-Färbung — erkennbar sind, der Kern aber auch bereits eine große Vacuole und schwache Tingierung — also wohl Zeichen des Zerfalls — darbietet. Fig. 47 ist ein Riesenmakrophag, wahrscheinlich entstanden aus der Konfluenz mehrerer uninucleärer Leukocyten. Er zeichnet sich auch dadurch besonders aus, daß die in diesem Riesenmakrophag liegenden multinucleären Leukocyten noch von zahlreichen Gonokokken umgeben sind. Solche Bilder, d. h. Makrophagen, deren inkorporierte Multinucleäre noch Gonokokken beherbergen, habe ich zwar nicht oft, doch gelegentlich gefunden. Sie sind auch ganz erklärlich, da nach meinen Befunden die uninucleären Leukocyten sehr häufig mit Gonokokken beladen sind. Die Fig. 26, 27, 29 beweisen diese Behauptung. Die Lymphocyten beherbergen im Gegensatz hierzu gewöhnlich keine Gonokokken. Fig. 18 scheint hiervon eine Ausnahme zu machen, doch ist zu bemerken, daß hier die Gonokokken dem Lymphocyten gewissermaßen aufgelagert sind. Meine diesbezüglichen Resultate decken sich vollkommen mit denen Pappenheims. Pappenheim erklärt, daß die uninucleären Leukocyten meist Gonokokken führten, — allerdings nie in so reichlicher Menge, wie dies bei den neutrophilen Lymphocyten der Fall war. — Bei den Lymphocyten fand er Gonokokken öfters auf dem Kern gelagert, während „in den schmalen Leibern bei ihrem etwas reticulär lacerierten und zerfranzten Bau und bei dem sich dunkel färbenden Plasmasaum Kokken mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden konnten". Es ist mir deshalb nicht erklärlich, daß Joseph und Pollano Gonokokken innerhalb uninucleärer Leukocyten nicht auffinden konnten und ebensowenig ist es mir verständlich, daß Bibergeil, dessen Untersuchungen auf der Grundlage vitaler Färbung aufgebaut sind, zu analogen Ergebnissen, wie Joseph und Pollano, kommt. Ich habe mich mit der vitalen Methode bisher nur sehr selten beschäftigt, so daß ich eigene Befunde nicht mitteilen kann, ich kann mir aber vorderhand nicht gut denken,

daß diese Methode zu anderen Ergebnissen führen sollte. Sehr rätselhaft ist wohl auch die Angabe von Bibergeil, daß Gonokokken sich in eosinophilen Zellen finden — ein derartiger Befund ist bisher von keinem der Autoren, die Forschungen über eosinophile Zellen unternommen haben, gemacht worden. Und meine eigenen Studien über eosinophile Zellen im Urethralsekret entsprechen in keiner Weise der Anschauung von Bibergeil. Ich kann daher angesichts der entgegengesetzten Ansichten von Joseph und Pollano und von Bibergeil nur nochmals behaupten, daß meine Sekretprüfungen ganz im Einklange mit Pappenheim mit Sicherheit ergeben haben, daß die uninucleären Leukocyten sehr oft mit Gonokokken beladen sind.

Ich komme nun zu der Bedeutung der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten im gonorrhoischen Sekret. Sie richtet sich nach dem Vorkommen dieser Zellen. Ich kann mich hier sehr kurz fassen.

Wie bereits in der Einleitung betont wurde, hat Pappenheim dem Auftreten der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten eine diagnostische Bedeutung beigelegt. Er glaubt „in deren Auftreten und noch mehr in der Zahl der uninucleären Leukocyten und Lymphocyten im Eiter ein ungefähres Maß für den Grad der produktiven Gewebstätigkeit bzw. ein diagnostisches Merkmal für die größere oder geringere Chronizität, mit einem Worte, für das Stadium des betreffenden Entzündungsprozesses“ konstatieren zu können. Joseph und Pollano erkennen die Pappenheimschen Befunde an und interpretieren sie dahin, daß man in Zukunft „vor allem auf das erste Auftreten uninucleärer Zellen zu achten habe“. „Sie sind“ — nach Joseph und Pollano — „stets das erste Zeichen des Fortschreitens des katarrhalischen epithelialen Prozesses auf die Submucosa und zeigen den ersten Beginn des weichen Infiltrates an. Daher ist auch von dem ersten Auftreten einer größeren Zahl uninucleärer Elemente an ein bestimmter Fingerzeig für die Prognose und Therapie des gonorrhoischen Krankheitsprozesses gegeben.“ Die entgegenstehenden Anschauungen von Posner, der „unter 41 Fällen akuter Gonorrhoe zweimal in zwei Fällen vom zweiten Tage an, ferner am dritten,

vierten, zehnten Tage“ reichliche Lymphocyten im gonorrhoischen Sekret auffand, glauben Joseph und Pollano eventuell dadurch erklären zu können, daß es sich in den betreffenden Fällen von Posner um Patienten gehandelt habe, die bereits frühere Gonorrhoen durchgemacht hatten, wobei „der Prozeß nicht vollständig zur Abheilung gelangt und eine weite Striktur im Sinne von Otis zurückgeblieben war“. Hier kann ich nun auf Grund meiner Fälle eine Entscheidung geben, und zwar fällt diese ganz im Sinne des Posnerschen Standpunktes aus. Meine Beobachtungen lehrten, daß auch in Fällen erstmaliger Gonorrhoe öfters Lymphocyten und uninucleäre Leucocyten schon sehr frühzeitig in kleinerer oder auch größerer Anzahl im Sekrete auftauchen und daß die von Pappenheim und Joseph und Pollano vermutete diagnostische Bedeutung dem Auftreten dieser Zellformen vollkommen abzusprechen ist. Irgend eine Regelmäßigkeit konnte ich im Erscheinen der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten nicht nachweisen, zuweilen treten sie schon im Beginn des gonorrhoischen Prozesses reichlichst im Sekrete hervor, zuweilen vermißt man sie beim Ablauf der Krankheit. Fast tägliche, ständig fortlaufende Sekretprüfungen ein und desselben Falles zeigen oft regelmäßig Lymphocyten und uninucleäre Leukocyten, oft treten Zeiten des Schwundes und späteren Wiederauftretens der Zellen ein. Manchmal überwiegen die Lymphocyten, manchmal die uninucleären Leukocyten, zuweilen sind beide Formen ziemlich gleichmäßig vermengt vorhanden. Ebenso ist dem Auftreten der Makrophagen ein diagnostischer oder prognostischer Wert nicht beizulegen Das ergaben die Befunde in zahlreichen Fällen. Wie leicht einzelne Beobachtungen irreführen können, bewies mir einer meiner ersten Fälle, in welchem die Zahl der Makrophagen eine außerordentlich beträchtliche war, und dieser Befund mehrere Tage hintereinander stets beobachtet werden konnte. Dieser Fall verlief sehr schnell in günstigstem Sinne. War ich damals geneigt, den Makrophagen eine für den Gonorrhoeverlauf prognostisch gute Bedeutung verleihen zu sollen, so haben mich spätere Fälle mit ganz entgegengesetzten Ergebnissen eines Besseren belehrt. Gewiß ist der Gedanke, daß

die Makrophagen eine besondere Bewertung erheischen, zunächst naheliegend. Sagt doch Kruse[14], daß „der Prozeß der Phagocytose sich regelmäßig gerade da einstellt, wo die Infektion für den Organismus eine günstige Wendung nimmt", und ergaben doch die experimentellen Studien von Michaelis[15] — besonders bei Streptokokkeninfektion — die Tatsache, daß bei letal verlaufenden Infektionen die multinucleären Leukocyten überwiegen, daß aber bei in Heilung ausgehenden eine Zunahme der Uninucleären zu beobachten war, die die Multinucleären phagocytieren und dann selbst in späteren Stadien durch Autolyse zugrunde gehen. Trotzdem muß ich, wie gesagt, an der Hand meiner Beobachtungen diesen von Michaelis vertretenen Satz bezüglich des gonorrhoischen Sekrets einschränken. Ob weitere Studien nach dieser Richtung hin noch irgendwelche positive Fingerzeige ergeben werden, muß der Zukunft überlassen bleiben.

Schließlich möchte ich noch die von Leuchs als „Leukocyten mit Kugelkernen" bezeichneten und von Posner — unter Acceptierung dieses Namens — besonders im Urethralsekret gewürdigten Zellen näher erörtern, zumal Posner denselben vermutungsweise eine gewisse Bedeutung zuschreibt. Leuchs hat diese Zellformen, die er zu den Leukocyten mit neutrophilen Granulis rechnet, in seiner Inaugural-Dissertation sehr eingehend beschrieben. Danach sind die Kerne „meist kreisrund mit sehr scharf geschnittenem Kontur", meist sind sie „intensiv dunkel" gefärbt. Es gibt einkernige Formen mit einem einzigen, ganz kleinen Kern und geringem Protoplasma oder auch großen Kern mit geringer oder breiterer Plasmaumhüllung. Leuchs fand auch vielkernige Formen, deren Kerne entweder gleichmäßig groß oder neben einem oder mehreren großen Kernen auch kleine aufwiesen. Öfters fand Leuchs Zellen, deren Kerne „den Kontur der Zelle überschritten hatten und zur Hälfte außerhalb derselben lagen". In letzterem Falle waren sie von „birnförmiger Gestalt, das stumpfe breitere Ende lag außerhalb der Zelle, das spitze noch innerhalb. Derartige Bilder sollen auf den „Austritt der Kerne aus der Zelle" hinweisen, zumal Leuchs häufig vollständig freiliegende Kugelkerne beobachtete, deren Entstehung auf diese

Weise zu erklären sei. Gelegentlich fand er auch Kerne mit mehr ovaler Gestalt, die „hohle Halbkugeln“ darstellen. Anfangs glaubte Leuchs sie als charakteristischen Befund bei Herpes auffassen zu müssen, weitere Untersuchungen ließen aber diese Annahme nicht berechtigt erscheinen. Zur Entstehung der Kugelkerne nimmt Leuchs keine bestimmte Stellungnahme, auf einen degenerativen Prozeß glaubt er sie nicht zurückführen zu sollen. In drei Fällen von Urethritis gon. fand Leuchs keine Kugelkerne, in drei weiteren Fällen nur sehr spärlich. Posner hält sie zweifellos für Degenerationsformen und erwähnt, daß „sie auch älteren Forschern bereits bekannt“ gewesen wären und sie „z. B. Jolly als Pycnosen“ beschrieben hätte. Unabhängig von Leuchs hat diese Zellen Bab[16] bei intraperitonäalen Milchinjektionen an Meerschweinchen aufgefunden und sie als „eine besondere Art der Multinucleären“ betrachtet, die seines Wissens „bisher noch nicht beschrieben“ worden sei. Bab schildert die Kerne „ganz kreisrund, re vera also kugelförmig, die „Kernbrücken fehlen stets“. Er hält diese „Kugelkernmultinucleäre“ für Degenerationserscheinungen, die dadurch entstehen, daß „die Kernbrücken zerreißen und eine Art Selbstverdauung eintritt, die sich — ähnlich den Vorgängen im Pfeifferschen Phänomen — in einer kugelförmigen Umbildung der Kernmassen durch die Mikrocytase kundgibt. Die kugelig zusammengeballten Kernmassen färben sich dann besonders intensiv“. Gelegentlich eines Referats über diese Babsche Abhandlung erklärt Hans Hirschfeld — Folia haematologica, Jahrg. I, 1904, S. 408 —, daß diese Degenerationsformen der Multinucleären längst bekannt und in jedem Eiter aufzufinden sei. Wird auch diese letztere Ansicht durch Posners obige bereits erwähnte Mitteilung unterstützt, so ist doch hervorzuheben, daß Kugelkernleukocyten bisher noch nicht erschöpfend gewürdigt worden sind und daß sie im Urethralsekret bisher — abgesehen von Leuchs und Posner — noch von keiner Seite erwähnt wurden. Ich habe nun in den Fig. 49 bis 56 eine Reihe dieser Kugelkernleukocyten aus meinen Urethralpräparaten abgebildet. Sämtliche Figuren sind mit Methylenblau gefärbt, nur Fig. 54 mit Methylenblau-Eosin. Die Figuren zeigen, daß die Färbung

der einzelnen Kugeln auch weniger intensiv dunkel, vielmehr geradezu blaß sein kann — Fig. 50, 53, 55 —, daß neben kugelrunden auch halbmondförmige Elemente sich vorfinden — Fig. 50, 51 —, daß zuweilen ein Zerfall in eine sehr stattliche Anzahl einzelner Kugeln statthat — Fig. 52, 53, 54 — und daß auch neben runden und halbkugelförmigen Degenerationsformen auch lanzettartige Formationen zur Beobachtung gelangen — Fig. 55. Die Fig. 53, 55, 56 lassen erkennen, daß die Kugeln nicht durchaus homogen gleichmäßig gefärbt sein müssen, sondern daß im Zentrum oder exzentrisch — Fig. 55 — hellere Stellen sich von den intensiver gefärbten Randpartien abheben. Den Austritt von Kernen aus dem Plasma habe ich nicht wahrgenommen; wohl waren öfters, wie in Fig. 54, die Kugeln sehr dicht an die Peripherie des Plasmas gelagert. Auch konnte ich bei isolierten Einzelkugelkernen stets, wenn auch in sehr blaß tingierter Form, einen schwachen Plasmasaum um den Kern beobachten. In literarischer Hinsicht möchte ich bemerken, daß Arnold[17] Degenerationserscheinungen an Wanderzellen, die er als „nucleäre Degeneration“ bezeichnet, abbildet — Taf. XVI, Fig. 30a, b, t, u usw. — und die wohl mit den Kugelkernen identisch sein dürften. Auch möchte ich darauf hinweisen, daß die sog. „tingiblen Körperchen“ Flemmings[18], trotzdem die diesbezüglichen Zellen Flemmings in der Regel mit einem Kern versehen sind und darin ja zweifellos ein wesentlicher Unterschied liegt, immerhin eine gewisse Ähnlichkeit mit den Kugelkernen aufweisen. Ich verweise nur auf Taf. IV, Fig. 11d, die eine Zelle ohne weiteren Kern darstellt. Ich bin vorläufig nicht in der Lage, hier eine sichere Entscheidung fällen zu können.

Wie bereits kurz erwähnt, hat Posner die Kugelkerne nicht als ganz nebensächliche Zellen ansehen zu müssen geglaubt. Während er sie bei akuter Gonorrhoe unter 41 Fällen in beträchtlicher Zahl nur zweimal, bei chronischer Gonorrhoe unter 13 Fällen nur einmal sah, traf er sie bei 4 Fällen sicher nicht gonorrhoischer Urethritis dreimal. Durch diesen gewiß merkwürdigen Umstand kommt Posner zu der Frage, ob nicht diese Kernveränderung „die Folge der Einwirkung anderer Bakterien als des Gonokokkus“ sei. Zweifelsohne würde das

Vorkommen der Kugelkerne, falls die Posnersche Vermutung sich bestätigen würde, in differentialdiagnostischer Hinsicht von großer Tragweite sein. Leider muß ich aber nach meinen Ergebnissen der Posnerschen Anschauung widersprechen. Ich habe die Beobachtung machen können, daß tatsächlich bei akuter Gonorrhoe und bei profuser Sekretion nur selten und nur sehr vereinzelt Kugelkerne zu Gesicht kommen, daß sie sich aber besonders dann im Sekret vorfinden, wenn die Sekretion eine geringe geworden — also z. B. im subakuten Stadium der Gonorrhoe — und wenn bei geringer Sekretion die Patienten den Urin sehr lange angehalten haben. Dieses Phänomen trifft nicht immer ein, aber doch häufig; es hängt nicht von dem Vorhandensein oder Fehlen der Gonokokken ab; es scheint vielmehr, daß durch die lange Urinpause die Multinucleären eher Gelegenheit haben, die Degeneration als Kugelkernzellen einzugehen. Daß es sich bei den Kugelkernmultinucleären um einen Degenerationsprozeß handelt, geht auch daraus hervor, worauf ich besonders hinweisen möchte, daß die Kugelkernzellen niemals Gonokokken enthalten.

Literatur.

1. Pappenheim, Über das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoischen Urethralsekret. Dieses Archiv, Bd. 164, Heft 1, 1901.
2. Deganello, Über die Struktur und Granulierung der Zellen des akuten und chronischen Eiters des Menschen. Dieses Archiv, Bd. 172, Heft 2, 1903.
3. Leuchs, Jul.: Über die Zellen des menschlichen Eiters und einiger seröser Exsudate. Inaug.-Diss., München 1904. — Derselbe, Über die Zellen des menschlichen Eiters und einiger seröser Exsudate. Dieses Archiv, Bd. 177, Heft 1, 1904.
4. Posner, Eiterstudien. Berliner klin. Wochenschr., 1904, Nr. 41.
5. Joseph und Pollano, Cytodiagnostische Untersuchungen. Archiv f. Derm. u. Syph., Bd. 76, 1905.
6. Posner, Zur Anwendung der Osmiumsäure in der klinischen Mikroskopie. Berliner klin. Wochenschr., 1903, Nr. 32.
7. Pappenheim, Erwiderung auf die „Kritischen Bemerkungen" von Türk. Folia haematologica, Jahrg. 2, 1905, Nr. 9, S. 611.
8. Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. Wien 1898.

9. Drobinsky, Ruben, Über die Wechselbeziehungen zwischen Bakterien und Zellen in der Morphologie des gonorrhoischen Sekrets. Inaug.-Diss., Berlin 1903.
10. Carstanjen, Max, Wie verhalten sich die prozentischen Verhältnisse der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen beim Menschen unter normalen Verhältnissen. Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 52, 1903.
11. Rosin und Bibergeil, Das Verhalten der Leukocyten bei der vitalen Blutfärbung. Dieses Archiv, Bd. 178, 1904.
12. Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen. I. Lief., 1905, S. 37.
13. Bibergeil, Beitrag zur vitalen Färbung des gonorrhoischen Urethralsekrets. Archiv f. Derm. u. Syph., Bd. 62, 1902.
14. Kruse, in: Die Mikroorganismen, herausgegeben von Prof. Flügge, 3. Aufl., 1896, S. 405.
15. Michaelis, Die celluläre Reaktion bei der intraperitonäalen Streptokokkeninfektion. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Vereinsbeilage Nr. 16, S. 123.
16. Bab, Die Colostrumbildung als physiologisches Analogon zu Entzündungsvorgängen. Berlin 1904, S. 56.
17. Arnold, Julius, Über Teilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv f. mikroskopische Anat., Bd. 30, 1887.
18. Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikroskopische Anat., Bd. 24, 1885.

XVII.

Differentialdiagnostische Studien über Pneumokokken und Streptokokken.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. Richard Levy,

Volontärassistent am Institut.

(Hierzu eine Tabelle.)

Die rasch fortschreitende Vermehrung unserer Kenntnisse der morphologischen und vor allem der biologischen Eigenschaften der pathogenen Mikroorganismen hat zu einer ungeahnten Komplikation der bakteriologischen Diagnostik geführt. Solange sich die Identifizierung bestimmter Bakterienarten auf eine nur geringe Anzahl von Merkmalen stützte, erschienen die systematischen Einheiten in verhältnismäßig wenige Arten scharf

voneinander abgegrenzt. Man kann sagen, daß in der Folge jedes neue Merkmal, welches mit der bestehenden Systematik in Einklang gebracht werden sollte und das sich auf der einen Seite als diagnostisches Hilfsmittel erwies, auf der andern Seite der Diagnostik auch neue Schwierigkeiten brachte.

Vor allem vollzog sich mit der Bereicherung der Merkmale derselbe Prozeß, der in der Entwicklung der gesamten botanischen und zoologischen Systematik von einschneidender Bedeutung war, es trat eine immer größere Unsicherheit des Artbegriffes auf, und qualitative und quantitative Differenzen der neugefundenen Merkmale führten immer wieder vor die Frage, ob neue Arten abzugrenzen oder nur Varietäten einzuordnen wären. Daß in diesen Fragen eine langdauernde Fluctuation stattfinden muß, ist ganz selbstverständlich, da erst eine jahre-, sogar jahrzehntelange Erfahrung in sehr zahlreichen Einzeluntersuchungen über Konstanz und Variationsbreite neuer Merkmale Aufschluß geben kann. Ich erinnere hier nur an die Forschungen der letzten Jahre über die Differentialdiagnose des Typhus- und Paratyphusbacillus, der verschiedenen Typen der Dysenteriebazillen und endlich an die so actuelle Frage der Systematik der Tuberkelbazillen verschiedenen Ursprungs.

Ganz analoge Unsicherheiten sind nun im Laufe der letzten Jahre in der Differentialdiagnose zweier wichtiger pathogener Kokkenarten aufgetreten, der Streptokokken und Pneumokokken. Die Ähnlichkeit im Wachstum auf den üblichen Nährböden, die gemeinsame Eigenschaft der Nichtverflüssigung der Gelatine, die Möglichkeit der Kettenbildung beim Pneumokokkus, die Vorliebe mancher Streptokokkenstämme zur Annahme der Diplokokkenform sind ja hinreichend bekannt, wie auch die Tatsache, daß beide Arten viele ähnliche Krankheitsprozesse hervorzurufen imstande sind. Der typische lanzettförmige Pneumokokkus mit Kapsel ist fast ausschließlich in den Organsäften inficierter Tiere bzw. des Menschen zu finden. Der Erfolg einer Tierimpfung steht keineswegs immer im voraus fest, womit also unter Umständen das einzig ausschlaggebende morphologische Kriterium wegfällt. Um die Frage der Arteinheit der Streptokokken zu klären, hat man auch die Agglutination zu Hilfe genommen. Nach den Untersuchungen und der Ansicht von

Baumann muß man aber die früher mitgeteilten Ergebnisse anderer Autoren mit grosser Vorsicht aufnehmen, da sehr leicht Spontanagglutination der Streptokokken eintritt. Auf die in besonderer Weise und in sehr umfangreichem Maße von Hiss angestellten, anscheinend einwandsfreien Agglutinationsversuche komme ich später zu sprechen.

Schottmüller glaubte mittels Blutagarmischung (2 Blut : 5 Agar) verschiedene Streptokokkenarten und den Pneumokokkus kulturell unterscheiden zu können, Hiss mit einem Inulinserumwasser-Nährsubstrat und E. Fraenkel durch den zur Typhusdiagnose so wertvollen Lakmusnutroseagar. Aus meinen Ausführungen wird sich ergeben, daß alle diese Kulturverfahren nicht die Erwartungen erfüllten, die die betreffenden Autoren darauf gesetzt hatten.

Schottmüller nimmt nach ihrem Verhalten auf Blutagar drei verschiedene Streptokokkenformen an. Der Streptokokkus pathogenes longus sive erysipelatos ruft im Bereich des Impfstriches und in dessen Umgebung Hämolyse und eine Entfärbung des ausgetretenen roten Blutfarbstoffes hervor, so daß die Farbe des Agar etwas grünlich schimmernd zutage tritt. Dieser Streptokokkus pathogenes ist für unsere Versuchstiere virulent und der Erreger der schweren und typischen Streptokokkenerkrankungen des Menschen, im Gegensatz zu der zweiten Streptokokkenart Schottmüllers, dem Streptokokkus mitior sive viridans, der gar keine Tiervirulenz besitzt und nach Schottmüllers Angabe nur als Saprophyt oder in sehr schleichend verlaufenden septischen Erkrankungen gefunden wird. „Auf Blutagar ausgestrichen bildet der Streptokokkus mitior nach 24stündigem Wachstum eine sehr feine, graue oder schwarzgraue Auflagerung; nur, wenn das Ausgangsmaterial reichlich aufgetragen wird, findet ein üppigeres Wachstum statt. Im allgemeinen war das Wachstum aller Stämme dieser Gruppe ein gleichartiges, nur bei einzelnen Vertretern fand ihre Entwicklung recht langsam statt, so daß zuweilen, namentlich bei den ersten Generationen, 36—48 Stunden vergingen, bis makroskopisch eine Entwicklung deutlich sichtbar war. Andere Stämme boten wieder ein üppigeres Wachstum dar als die Mehrzahl derselben.“ Isolierte Mitiorkolonien wachsen auf Blutagar anfangs als feine,

fast farblose Punkte, später erscheinen sie grau bis grünlichschwarz. Im Innern des Nährbodens treten sie in der Regel nach 36—48 Stunden als feine grüne Punkte hervor. In seltenen Fällen fand Schottmüller eine Andeutung von Hämolyse. im gewöhnlichen ist sie aber bei dem Streptokokkus mitior so gering, daß makroskopisch davon nichts wahrzunehmen ist. Nun hat Rieke beobachtet, daß zwei seiner Mitiorstämme mit einem Male deutliche Hämolyse auf Blutagar zeigten. Diesen kann ich aus meinem Untersuchungsmaterial zwei Stämme an die Seite stellen, die anfangs gar nicht, bei später wiederholter Prüfung aber sehr stark hämolysierten. Der eine Stamm (S. Mi.) rührte aus einer tuberkulösen Kaverne her und war für weiße Mäuse nicht pathogen, der andere (R) wurde aus einem Absceß gezüchtet und war für Mäuse virulent. Beitzke und Rosenthal sahen einen Mitior nach zweimonatlicher Fortzüchtung „auf Blutagar zwei bis 3mm große Höfe bilden, in denen die Blutkörperchen zwar nicht völlig aufgelöst, aber doch stark gelichtet waren.“ Bei drei Stämmen gelang es ihnen durch Mäusepassage den Mitior in einen hämolysierenden Streptokokkus umzuwandeln. Umgekehrt zeigten nach mehrmonatlicher Fortzüchtung drei Longusstämme die Charakteristica eines Mitior. Zwar hatte Schottmüller schon darauf aufmerksam gemacht, daß bei einem geringeren Blutzusatz, als in dem angegebenen Mischungsverhältnis von 2 Teilen Blut zu 5 Teilen Agar der Mitior Hämolyse zu verursachen vermag, für meine Versuche muß ich jedoch diese Fehlerquelle für ausgeschlossen halten, und es ist anzunehmen, daß sich auch die eben citierten Autoren bei der Bereitung des Nährbodens an die Schottmüllerschen Vorschriften gehalten haben. Überdies war, wie gesagt, die Hämolyse in diesen Fällen sehr stark. Für den Übergang von Streptokokkus longus in den nicht hämolysierenden Mitior läßt sich aber schwerlich eine ungenaue Mischung des Blutagar verantwortlich machen. E. Fraenkel stellte fest, daß der Streptokokkus mitior wiederholt gerade für Mäuse pathogen war, was durchaus mit meinen Erfahrungen und denen von Beitzke und Rosenthal übereinstimmt. Als weiteres Hilfsmittel zur Differentialdiagnose zwischen Streptokokkus longus und mitior bezeichnet Schottmüller

die Fähigkeit der Mitiorstämme gewöhnlich Milch zu coagulieren, was bei den Longusstämmen meist nicht der Fall sein soll. Nachdem Beitzke und Rosenthal gezeigt haben, daß zwar alle von ihnen untersuchten Mitiorstämme Milch coagulierten, dies aber auch bei 12 von 21 Longusstämmen der Fall war, so dürfte also auch diese Methode nicht imstande sein, eine scharfe Trennung von Streptokokkus longus und mitior aufrecht zu erhalten. Dazu kommt noch, daß entgegen den Schottmüllerschen Angaben, der nicht hämolysierende Streptokokkus mitior auch bei schweren, rasch verlaufenden Krankheitsfällen von Beitzke und Rosenthal und von mir als Erreger gefunden worden ist, z. B. bei puerperaler Sepsis, Pyämie, Endometritis puerperalis, Peritonitis, fibrinöser Pneumonie, Scharlachangina. Im Ausstrichpräparat des Mitior „sieht man die Kokken einzeln, meist aber in Diploform, häufig auch in kürzeren oder längeren Ketten gelagert".

„Nicht ganz so einfach," sagt Schottmüller selber, „ist unter Umständen die Unterscheidung von Pneumokokkus und Streptokokkus mitior. Sie wird durch die Berücksichtigung folgender Punkte herbeigeführt: Während der Pneumokokkus im Menschen oder Tierkörper Lanzettformen und Kapseln bildet, konnte ich beim Streptokokkus mitior ein derartiges Verhalten nie beobachten. Auf Blutagar bildet der Pneumokokkus grössere isolierte Kolonien und einen viel üppigeren und saftigeren Impfstrich." E. Fraenkel hat, wiewohl er stets die Vorzüge des Blutagar hervorhebt, zur Überwindung dieser Schwierigkeiten ein besonderes Kulturverfahren für die Streptokokken, den Lakmusnutroseagar, einzuführen gesucht, eine Methode, die, wie ich später zeigen werde, nicht zuverlässig erscheint. Der Pneumokokkus wächst nach Schottmüller auf Blutagar saftiger und mit intensiverer Farbstoffbildung als der Streptokokkus mitior, auch entwickeln sich Kolonien im Innern des Nährbodens rascher. Die mangelnde Virulenz dem in den ersten Generationen meist sehr virulenten Pneumokokkus gegenüber soll auch so den Mitior leichter erkennen lassen. Nun steht aber fest, daß der Mitior wohl Virulenz besitzen kann, der Pneumokokkus dagegen sie nicht in allen Fällen besitzen muß. Fehlt somit mitunter die Möglich-

keit, durch Feststellung von Kapselbildung im Tierkörper bzw. durch den Mangel von Kapseln zu entscheiden, ob wir es mit Pneumokokken oder Streptokokken zu tun haben, der Blutagar wird uns keineswegs immer den richtigen Weg zu weisen vermögen. So beobachtete ich zwei Stämme von Streptokokkus mitior (1118 u. 1178a) mit Kapselbildung in geeigneten Nährböden, jedoch nicht im Tierkörper. Auf Blutagar wuchsen sie ebenso üppig und mit gleich intensiver Farbstoffbildung wie der Pneumokokkus, so daß man sie sicherlich für Pneumokokken hätte halten können, wären nicht andere Mittel zur exacten Diagnose zur Hand gewesen. Da nun auch Pneumokokken schon nach 48 Stunden, häufiger nach 8—10 Tagen auf Blutagar hämolytische Höfe zeigen können, so kommen wir zu dem Schluß, daß der Schottmüllersche Nährboden weniger eine Methode zur Artunterscheidung der Streptokokken darstellt, als einen Hinweis auf die nahe Verwandtschaft der verschiedenen Streptokokken gibt.

Neben dem Streptokokkus longus und mitior stellt Schottmüller als eine dritte Art den Streptokokkus mucosus auf. Dieser zeichnet sich durch sein schleimiges Wachstum auf Blutagar aus, auf dem er unter Bildung eines dunkelgraugrünen Farbstoffes rasch und üppig gedeiht, wobei isolierte Kolonien Linsengrösse erreichen können. Mitunter erscheinen diese Eigenschaften weniger stark ausgesprochen, so daß das Bild sehr dem der Pneumokokken ähnelt. Von der Verwandtschaft dieser beiden Mikroorganismen soll erst später ausführlicher die Rede sein.

Ich komme zurück auf den oben erwähnten von E. Fraenkel zur Unterscheidung der Streptokokken empfohlenen Lakmusnutroseagar: „Während nämlich,“ schreibt Fraenkel, „der Diplokokkus lanceolatus auf diesem Nährboden äußerst kümmerlich gedeiht, so daß sich im Bereich der Impfstelle nur ein mattglänzender, die schön blaue Farbe des Nährmediums nicht beeinflussender, dünner Belag bildet, wächst der Streptokokkus viridans auf demselben in sehr üppiger grauweißer Schicht unter gleichzeitiger intensiver Rotfärbuug des Agar. Es handelt sich dabei um ein leuchtendes, sattes Rot, das unter Abnahme der Intensität allmählich in weiter Ausdehnung auf die Nach-

St	Wachstum auf Löffler-Serum
	hte Tröpfchen . . .
	" . . .
1	" . . .
1	" . . .
	" . . .
S	kontinuierlicher, schl iger, feuchter Belag
	zende, wässerige Tro n, schleimig
1	serige Tropfen, schleim
	ht, schleimig . . .
	" . . .
1	0

iger Stämme

wass ko

0

barschaft der geimpften Fläche übergreift... Auch der Streptokokkus pyogenes ruft allerdings eine Rotfärbung des Nährbodens hervor, die indes wesentlich langsamer erfolgt, als bei dem Streptokokkus viridans und ferner eine mehr bläulich-rote Nuance gegenüber dem schönen leuchtend-roten durch den Streptokokkus viridans bedingten Farbenton aufweist... Auf diesem Nährmedium zeigt der Streptokokkus mucosus ein außerordentlich üppiges Wachstum und die Kulturen lassen meist nach 24 Stunden den charakteristischen schleimigen Belag erkennen, der nach weiteren 24 Stunden gewöhnlich das Maximum der Entwicklung aufweist, aber auch nach drei und vier Tagen noch deutlich kenntlich ist... Dabei bleibt die schön blaue Farbe einer gut gelungenen Lakmusnutroseabkochung auch bei älteren Kulturen vollkommen erhalten... Dem auf dem genannten Nährsubstrat äußerst kümmerlich wachsenden Diplokokkus lanceolatus gegenüber weist der Streptokokkus mucosus eine geradezu glänzende Entwicklung auf, teilt mit ihm die Eigenschaft, die blaue Farbe des Lakmusagar nicht zu beeinflussen, unterscheidet sich aber von dem einen glanzlosen dünnen Belag bildenden Lanceolatus durch das saftige, schleimig-glänzende Aussehen der Kultur..." Ich mache auch hier wieder auf die dem Pneumokokkus und dem Mucosus von Fraenkel selbst zugesprochene gemeinsame Eigenschaft aufmerksam. Meine Erfahrungen mit dem Lakmusnutroseagar bestätigen die schlechten Resultate von Beitzke und Rosenthal mit diesem Nährboden vollkommen. Sie fanden folgendes: „10 Stämme (8 Longus- und 2 Mitiorstämme) wuchsen mit, 6 (3 Longus-, 1 Mitior-, 2 Mucosusstämme) ohne Rotfärbung." Von 6 Pneumokokkenstämmen brachten sie nur zwei zum Wachsen auf Lakmusnutroseagar, fast die Hälfte ihrer Stämme, nämlich 10 Longus- und 4 Mitiorstämme, war trotz mehrfacher Versuche überhaupt nicht zum Wachsen zu bringen, also von insgesamt 36 Stämmen waren 18 nicht gediehen. Meine Zahlen klingen ähnlich: Von 32 Stämmen bei 18 kein Wachstum. Daß eine fehlerhafte Bereitung des Nährbodens an diesem Ergebnis nicht die Schuld trug, mag beweisen, daß auf einer erfolglos beschickten Platte Typhus- und Colibazillen sehr üppig in typischer Weise nach 24 Stunden wuchsen. Die Beobachtungen mit dem

Lakmusnutroseagar erstreckten sich bei den Kokkenstämmen auf jeweils 8—10 Tage. Bei den 14[1]) auf diesem Nährmedium aufgegangenen Stämmen war niemals eine Rotfärbung zu erkennen, was ich darauf zurückführe, daß das Wachstum auch bei diesen ein sehr dürftiges war. Während somit der Lakmusnutroseagar eine Enttäuschung bereitet hatte, zeigte es sich, daß man aus dem Wachstum auf Löffler-Serum in der Regel ziemlich sichere Vermutungsschlüsse darauf ziehen kann, ob es sich um Streptokokken, Pneumokokken oder Streptokokkus mucosus handelt. Die Kulturunterschiede auf dem genannten Nährsubstrat waren mir bereits früher aufgefallen und in den Mitteilungen von Hiss konnte ich meine Beobachtungen nur bestätigt finden. Der Pneumokokkus bildet auf Löffler-Serum feuchte, bis höchstens hirsekorngroße, isolierte Kolonien, die nach einigen Tagen gewöhnlich verschwinden. Das Wachstum der Streptokokken ist trocken, nur in der Nähe des Kondenswassers mitunter etwas feuchter. Die einzelnen Kolonien sind sehr klein und meist so dicht beieinander, daß ein fein granulierter Belag entsteht. Der Streptokokkus mucosus wächst unter Bildung von wassertropfenartigen, häufig konfluierenden, glattrandigen Kolonien, die, wie beim Pneumokokkus, nur von kurzem Bestand sind. Bei einem Stamm von Streptokokkus mucosus blieb das Wachstum auf Löffler-Serum aus; Bürger bezeichnet dieses Verhalten als die Regel bei den von ihm untersuchten Mucosusstämmen. Die Kolonien zweier auf Löffler-Serum gezüchteten Mitiorstämme zeichneten sich durch einen eigentümlichen Glanz aus, wodurch sie weder trocken wie Streptokokken, noch feucht wie Pneumokokken erschienen. Ich will keineswegs auf Grund meiner oder der Beobachtungen von Hiss das Löffler-Serum als ein sicheres Mittel zur Unterscheidung der Arten aus der großen Gruppe der Streptokokken bezeichnen, sondern nur hervorheben, daß bei einiger Übung aus der Betrachtung von Kulturen auf diesem Medium häufig sehr gute Anhaltspunkte zu erhalten sind. Ein zufällig von mir erhobener Befund ist nicht uninteressant, bei dem ein Streptokokkenstamm 4½ Monate

[1]) 8 Longus-, 3 Mitior-, 2 Mucosusstämme und 1 Pneumokokkusstamm.

nach der Beschickung eines Löffler-Serum-Röhrchens nach Aufbewahrung bei Zimmertemperatur sich noch auf Bouillon übertragen ließ und auch bei weiterer Überimpfung ein üppiges Wachstum zeigte.

Hiss hat den Einfluß von Kokken auf verschiedene Kohlehydrate studiert und gefunden, daß das Inulin zur Unterscheidung der Streptokokken und Pneumokokken sich besonders eignet. Zu diesem Zweck hat er einen Nährboden von folgender Zusammensetzung hergestellt:

1 Teil Ochsenserum
2 Teile destilliertes Wasser
dazu 1% Inulin.

Diese Mischung wird, nachdem man das Inulin vorher bei etwa 50 bis 60° C im Wasser zur Lösung gebracht hat, an drei aufeinanderfolgenden Tagen 10 Minuten bei 100° im strömenden Dampf sterilisiert, ohne daß das Serum gerinnt. Das Nährsubstrat wird nach den Angaben von Hiss vom Pneumokokkus und dem Streptokokkus mucosus zum Coagulieren gebracht, der Streptokokkus longus und mitior wächst zwar darin, aber ohne die geschilderte Veränderung des Nährbodens herbeizuführen. Die erstgenannten Keime vergären das Inulin unter starker Säurebildung, die letzteren verursachen keine Vergärung des Inulins und ihre Säurebildung reicht nicht dazu aus, das durch Erhitzen denaturierte Serumeiweiß zur Gerinnung zu bringen. Nach Hiss soll die Coagulation durch Pneumokokken und Streptokokkus mucosus nach 48 Stunden bestimmt eingetreten sein. Bei einem seiner Pneumokokken zeigte sie sich aber erst nach acht Tagen. Von meinen Streptokokkenstämmen hat kein einziger (s. u.) den Inulinnährboden coaguliert, obwohl sie sämtlich gut darin gediehen sind, was mit den Erfahrungen von Hiss und anderen harmoniert. 4 von 5 auf Inulin gezüchteten Stämmen von Streptokokkus mucosus konnten in zehntägiger Beobachtung den Nährboden nicht coagulieren, ebenso auch nicht alle Pneumokokkusstämme. Interessant erscheint die Beobachtung von Park und Williams, daß eine Anzahl von Pneumokokken, welche sofort nach der Isolierung sich als typisch erwiesen, nachher die Eigenschaften von Streptokokken annahmen und auch nicht mehr imstande waren, Inulinserum

zur Gerinnung zu bringen. Es ist ja bekannt, daß die Pneumokokken beim Fortzüchten leicht ihre typischen Eigenschaften in den Kulturen aufgeben, und das ist es ja, was die Differentialdiagnose erschwert. Und wenn der Inulinnährboden in solchen Fällen versagt, so kann er eben als sicheres Mittel zur Unterscheidung nicht betrachtet werden. Außerdem hat er auch bei einem von mir frisch isolierten Mucosus nicht die ihm zugeschriebene Eigenschaft gezeigt; die andern Stämme, von denen eine Coagulation des Serums zu erwarten war, bei denen sie aber nicht eintrat, waren wohl schon längere Zeit fortgezüchtet. „Allerdings," so heißt es in dem Referat (a. a. O.) über die Hissche Arbeit, „kamen auch Mikroorganismen zum Vorschein, welche das Inulin in Gärung versetzten und welche man weder für Pneumokokken noch für Streptokokken halten konnte. Manche von diesen stimmten mit dem Pneumokokkus in der Morphologie überein, besaßen aber keine Kapseln; andere waren typische Streptokokken, meistens ohne oder mit schlecht entwickelten Kapseln ... Wie andere physiologische Eigenschaften der Mikroorganismen im allgemeinen, ist auch die Gärungsgeschwindigkeit eine sehr schwankende Lebensäußerung." Einer meiner Stämme (S. K.) hat einmal nach 48 Stunden coaguliert, einmal — einige Wochen später — bei 10tägiger Beobachtung nicht mehr. Dieser Stamm verdient besonderes Interesse, ich werde deshalb weiter unten näher auf ihn zu sprechen kommen.

Ich glaube also, daß der Streptokokkus longus bzw. mitior im allgemeinen nicht imstande ist, Inulinserum zu coagulieren, daß dem Pneumokokkus und Streptokokkus mucosus diese Eigenschaft zukommen kann, aber nicht muß. Auf Grund dieser erneuten Ähnlichkeit zwischen Streptokokkus mucosus und Pneumokokkus sind Park und Williams der Ansicht, daß man den Streptokokkus mucosus als eine Abart des Diplokokkus lanceolatus betrachten sollte, und sie schlagen dafür den Namen Streptokokkus lanceolatus var. mucosus vor. Als fernere Gründe, warum sie den Mucosus den Pneumokokken unterstellen, führen sie an:

Auf serumfreiem Kulturboden nach 2—3 Umzüchtungen produciert er weiter keine schleimartige Substanz mehr und

zeigt auch Kapseln und keine Ketten, sondern erscheint als typischer Pneumokokkus. — — — Er wurde in Fällen typischer lobärer Pneumonie in Reinkultur gefunden — Absorptionsversuche deuten auf eine enge Verwandtschaft zwischen Pneumokokken und Streptokokkus mucosus hin, während eine solche zwischen diesen und typischen Streptokokken als nicht bestehend angenommen werden muß.

Da bei der Coagulierung des Inulinnährbodens sowie bei der Unterscheidung mit Lakmusnutroseagar die Säurebildung eine Rolle spielt, suchte ich durch Züchtung meiner Streptokokken- und Pneumokokkenstämme auf Lakmusmolke Anhaltspunkte darüber zu gewinnen. Baumann konnte bei den von ihm beobachteten Stämmen überhaupt kein Wachstum in diesem Nährsubstrat konstatieren. Von 32 meiner Stämme gediehen ebenfalls 10 nicht in Lakmusmolke, davon waren 4 Mucosi, 2 Pneumokokken, 4 Streptokokken. Bei den 22 Stämmen, die in diesem Medium wuchsen, war immer Säurebildung an der Rotfärbung zu erkennen, jedoch ließen sich aus der Intensität keine Schlüsse auf die Art der Kokken ziehen.

Besitzen wir nun aber überhaupt ein Mittel — vom Tierversuch, der ja mitunter auch versagt, abgesehen — zur sicheren Differentialdiagnose von Pneumokokken und Streptokokken? Ich glaube, diese Frage nach der positiven Seite beantworten zu können.

Im Jahre 1900 hat Neufeld eine spezifische bakteriolytische Wirkung der Galle auf Pneumokokken beschrieben, die bisher für die bakteriologische Diagnose weder von diesem Autor selbst, noch von anderer Seite benutzt worden ist. Wir wissen, daß die dem Tierkörper entnommene Galle eine große Neigung zur Fäulnis besitzt, daß außerdem z. B. bei Typhusleichen die Erreger dieser Krankheit aus der Galle zu besonders üppigem Wachstum gebracht werden können. Diese Erfahrung dürfte sich wohl auch Conradi bei der von ihm jüngst empfohlenen und vielfach bewährten Züchtung von Typhusbazillen aus dem Blut mittels der Gallenkultur zunutze gemacht haben. Im Gegensatz zu diesem das Wachstum vorteilhaft beeinflussenden Verhalten entfaltet die Galle eine spezifische, schädigende Wirkung auf Fraenkelsche Diplokokken. „Bringt man beispielsweise“,

schreibt Neufeld, „0,1 ccm Kaninchengalle in ein Reagensröhrchen, füllt dazu 1,0 bis 2,0 ccm einer Bouillonkultur von Pneumokokken und schüttelt kräftig durch, so bemerkt man meist schon sogleich, wenn man einen hängenden Tropfen des Gemisches anfertigt, daß die Kokken spärlicher sind, als sie es in der Bouillonkultur waren; die Ketten sind kürzer, einzelne Glieder davon erheblich kleiner und am Rande unregelmäßig, wie angenagt. Im Verlauf der nächsten Minuten sieht man die Mikroorganismen, teils immer kleiner, teils auch nur undeutlicher, schließlich ganz schattenhaft werden, bis sie endlich völlig unsichtbar sind. In keinem Stadium ist dabei eine Quellung zu konstatieren. Der ganze Prozeß nimmt eine etwas variable Zeit in Anspruch; manchmal ist er in 3 bis 4, manchmal erst in 15 bis 20 Minuten oder noch etwas später beendet. Alsdann haben wir eine Flüssigkeit vor uns, welche dem bloßen Auge absolut klar und durchsichtig, natürlich durch den Gallenfarbstoff grünlich oder bräunlich gefärbt erscheint. Auch mit dem Mikroskop entdeckt man nichts darin, als etwa einige in der Galle enthaltene Epithelzellen. Die Bakterien sind völlig in Lösung übergegangen. Auf einen neuen Nährboden übertragen, erweist sich die Flüssigkeit, wenn man den völligen Ablauf des Prozesses abgewartet hat, als steril.“ Neufeld hat bei der Gallenwirkung bisweilen Stadien beobachtet, wo nur noch ganz kleine eckige Körnchen, die auch gefärbt gar nicht an Kokken denken ließen, mikroskopisch sichtbar waren, während ein Agarausstrich eine so reichliche Kultur ergab, daß er nicht annimmt, sie sei aus vereinzelten gut erhaltenen Diplokokken hervorgegangen, die etwa im Präparat übersehen sein könnten. Kulturen von Milzbrand, Cholera, Typhus, Bacterium coli, Pyocyaneus, Staphylokokken, Dyphtherie, einige Stämme aus der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie, Rotlauf sowie einige Streptokokkenstämme zeigten Neufeld bei Zusatz von Galle nicht nur keine Auflösung, sondern die meisten dieser Mikroorganismen vermehrten sich reichlich in Galle. Verschiedene von Neufeld untersuchte Pneumokokkenstämme wurden in gleicher Weise von Galle aufgelöst. „Eine völlige Ausnahme machte dagegen eine aus einem chronischen, fieberlosen, nach Ablauf einer Pneumonie zurückgebliebenen Prozeß isolierte

Kultur Fraenkelscher Diplokokken. Sie wurde durch menschliche, Kaninchen- und Meerschweinchengalle absolut nicht beeinflußt, sondern wuchs sogar gut darin unter Bildung besonders ausgeprägter Kapseln. Diese Kultur war zugleich die einzige, welche, während sie für Mäuse stark virulent war, jeder Pathogenität für Kaninchen und Meerschweinchen entbehrte. Die Tiere vertrugen bis zu 10 ccm davon ohne Schaden." Ich halte es für sehr leicht möglich, daß Neufeld hier einen Streptokokkus mitior vor sich gehabt hat, wenigstens spricht die Herkunft, die Kapselbildung in Galle und das merkwürdige Verhalten in der Virulenz schon dafür.

Nachdem Neufeld bereits nachgewiesen hatte, daß die auf den Pneumokokken wirkende Substanz auch in die „kristallisierte Galle" übergeht, das heißt die Ätherfällung der in Alkohol löslichen Bestandteile, welche im wesentlichen die glykochol- und taurocholsauren Salze enthält, und er vermutete, daß die spezifische Wirkung an die Cholalsäure gebunden sei, lag es für mich nicht mehr so fern, gallensaure Salze zur Anstellung differentialdiagnostischer Untersuchungen zu verwenden. Dieses Versuchsobjekt hat gegenüber der Benutzung der Tiergalle den Vorteil, daß man es jederzeit in beliebiger Menge vorrätig halten kann und daß man nicht genötigt ist, zu jeder Reaktion ein Tier zu töten. Der Hauptvorzug ist jedoch darin zu erblicken, daß es die Möglichkeit ergibt, eine genaue quantitative Konzentrationsgrenze festzusetzen. Bei tierischer Galle haben wir es nie in der Hand, einen bestimmten Grad der Konzentration zu erreichen, denn einmal ist sie mehr, andere Male weniger eingedickt, und es fehlen die Anhaltspunkte, ob und wieviel von der wirksamen Substanz in ihr enthalten ist. Meine Versuche wurden durchweg mit taurocholsaurem Natrium (von E. Merck) ausgeführt, die Verdünnungen mit Nährbouillon hergestellt. Die Lösung des taurocholsauren Natriums ist bei jedem Versuch frisch zu bereiten oder darf wenigstens nicht älter sein als wenige Stunden, da bei nicht sterilem Vorgehen und längerem Stehen alle möglichen Keime darin zur Entwicklung kommen und den Erfolg der Reaktion beeinträchtigen.

Es zeigte sich, daß das taurocholsaure Natrium in einer Konzentration von 2,5 % bei allen untersuchten

Stämmen von Diplokokkus lanceolatus und Streptokokkus mucosus mikroskopisch eine vollkommene Bakteriolyse bewirkt, daß dagegen alle anderen Streptokokken in keiner Weise davon beeinflußt werden.[1])

Ich stellte meine Versuche meist in folgender Weise an:

1. Röhrchen: 0,5 ccm 10prozentige taurocholsaure Na-Lösung,
2. „ 0,5 „ 10 „ „ „
+ 0,5 ccm sterile Bouillon,
3. Röhrchen: 0,5 ccm von 2. + 0,5 ccm sterile Bouillon,
4. „ 0,5 „ „ 3. + 0,5 „ „ „ usw.

Jedes der Röhrchen enthielt somit 0,5 ccm einer in jedem folgenden nur halb so konzentrierten Lösung von taurocholsaurem Natrium. Zu allen wurde je 0,5 ccm Bouillonkultur zugesetzt. Als Kontrolle diente die Mischung von 0,5 ccm Bouillonkultur und 0,5 ccm steriler Bouillon. Durch den Zusatz der gleichen Menge Kultur beträgt die Salzkonzentration natürlich immer nur die Hälfte der ursprünglichen, also in 1. nur 5 %, in 2. 2,5 % usw.

Diese Versuchsanordnung ergab sich mir als die rationellste zur Bestimmung des quantitativen Lösungsvermögens des taurocholsauren Natrium. Denn stärkere Konzentrationen ergeben mit Pneumokokken und dem Streptokokkus mucosus natürlicherweise immer das spezifische Phänomen, mischen sich aber schlechter mit dem Bouillonkulturzusatz. Für die praktische Anwendung des Diagnostikums möchte ich folgende einfache Anordnung empfehlen: Man vermischt gleiche Teile einer 5- oder 10prozentigen Lösung von taurocholsaurem Natrium in Bouillon und einer 24stündigen Bouillonkultur (je 0,5 ccm sind hinreichend) und als Kontrolle gleiche Mengen Kultur und sterile Nährbouillon. Man hat also Konzentrationen von 2,5 oder 5 % erreicht. Dann schüttelt man einige Male kräftig, daß sich

[1]) Auch bei einer Konzentration von 5 % zeigten die folgenden Bakterienarten, wie die Streptokokken, Resistenz gegen taurocholsaures Natrium: Typhus, B. coli, Dysenterie, B. lactis aerogenes, B. pneumoniae, Rhinosklerom, Proteus, Prodigiosus, Subtilis, Cholera, Staphylokokkus aureus.

die Lösungen gut mischen, was rasch geschieht, und in der Regel sieht man sofort, selten erst nach einigen Minuten, daß die mit gallensaurem Salz versetzten Röhrchen mit Pneumokokken- oder Streptokokkus mucosus-Kultur gegenüber der trüben Kontrolle vollkommen aufgehellt und klar erscheinen. Hat man vergleichshalber auch eine Reaktion gleichzeitig mit einem gewöhnlichen Streptokokkus angestellt, so ist der Unterschied sehr eklatant. Die makroskopische Betrachtung reicht indes nicht zur sicheren Beurteilung aus. Hat man z. B. nicht sehr üppig gewachsene Kulturen vor sich in einer vielleicht noch sehr hellen Bouillon, so kann schon durch die Verdünnung allein die Mischung aufgehellt erscheinen. Die Entscheidung liefert einzig der hängende Tropfen. Hatte ich Streptokokken vor mir, so war in keinem Falle ein Unterschied in der Anzahl oder dem Aussehen der Kokken in den Versuchsröhrchen und der Kontrolle zu sehen. Handelte es sich hingegen um den Pneumokokkus oder den Streptokokkus mucosus, so war bei den angegebenen Konzentrationen niemals auch nur eine Spur von Kokken im hängenden Tropfen zu erkennen, in der Kontrolle hingegen fanden sie sich in reichlicher Anzahl. Wird die Konzentration des taurocholsauren Natrium schwächer, so erscheinen nicht in jedem Falle gleichmäßig, bald bei 1,25 %, bald erst bei 0,3 % die Kokken nur selten intakt, meist wie vom Rande her angefressen, mit unregelmäßigen zackigen Konturen und gewöhnlich sehr lebhafter Molekularbewegung. Diese Gestaltsveränderung kann man auch direkt unter dem Mikroskop beobachten, wenn man zu einem kleinen, zwischen gewöhnlichem Objektträger und Deckglas ausgebreiteten Bouillonkulturtropfen etwas von der Salzlösung zufließen läßt. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur angestellt. Da das Resultat der Untersuchung immer sehr bald vorliegt, so ist ein absolut steriles Vorgehen nicht unbedingt erforderlich, weil die Zeit zur Entwicklung verunreinigender Keime zu kurz ist.

Der Wert der verschiedenen differentialdiagnostischen Hilfsmittel ergibt sich am klarsten aus den Einzelheiten der

beigefügten Tabelle, in der ich die von mir untersuchten Stämme mit ihren wesentlichen Merkmalen aufgeführt habe, und ich glaube, daß nach diesen Ergebnissen die Gallenreaktion vor allen anderen Methoden unser Vertrauen in Anspruch nehmen darf.

Das Wachstum auf Lakmusmolke und Lakmusnutroseagar bedarf keiner weiteren Worte der Erläuterung. Man sieht, daß in Bouillon die Gruppe der Pneumokokken gewöhnlich nur mit diffuser Trübung wächst, während die Streptokokken auch noch einen Bodensatz bilden. Aber dieser Unterschied erwies sich keineswegs als konstant, und gleitende Übergänge waren wiederholt zu beobachten, wie auch bei dem Wachstum auf Löffler-Serum die weiter oben erwähnten unterscheidenden Merkmale öfters verwischt erschienen. Die bei der Besprechung des Blutagar an ihm gerügten Nachteile zeigt die Tabelle sehr deutlich. Mit diesem Nährboden allein werden wir beim Fehlen der Hämolyse niemals eine sichere Entscheidung treffen können, da die Üppigkeit des Wachstums und die Farbstoffbildung in ihrer Intensität erhebliche Schwankungen aufweisen.

Der Inulinnährboden hat ebenfalls nicht das gehalten, was man nach den Schilderungen von Hiss davon hätte erwarten sollen.

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, daß der Tierversuch, vorausgesetzt, daß er gelingt, von den bisher üblichen Methoden allein zuverlässig ist. Gleich gute Resultate lieferte die Gallenreaktion. Aus der immerhin relativ kleinen Anzahl von Fällen möchte ich den Schluß ziehen, daß das Phänomen der Bakteriolyse durch taurocholsaures Natrium für die Pneumokokken spezifisch und konstant ist, jedoch nur umfangreiche Nachprüfungen werden zu einer endgültigen Bewertung dieser einfachen Methode imstande sein. Soviel zeigt auch sie uns schon jetzt, daß wir es aufgeben müssen, den Mucosus den Streptokokken beizuordnen.

Irgendwelche Ähnlichkeit mit dem Streptokokkus longus konnte ich weder in den bisher erschienenen Arbeiten, noch bei meinen Untersuchungen entdecken, wohl aber treten überall die nahen Beziehungen zum Pneumokokkus hervor. Die längliche Gestalt der einzelnen Kokken des Mucosus, die manchmal täuschend der Lanzettform ähnlich wird, die Diploform, die hohe

Tierpathogenität, die Kapselbildungen, mitunter sogar mit Einschnürung, wie beim Pneumokokkus, das Verhalten auf Blutagar und zuweilen in Inulin, das rasche Eintrocknen und Verschwinden von dem Nährboden, das nicht allzu seltene Vorkommen als Erreger echter fibrinöser Pneumonie bilden zusammen mit der spezifischen Reaktion auf taurocholsaures Natrium genügende Stützpunkte, ihn dem Pneumokokkus nahezustellen. Von diesem ist er unterschieden durch die Schleimbildung, die längliche, meist nicht zugespitzte Form, durch das Vorhandensein von Ketten im Organsaft oder Blut inficierter Tiere und durch die gewöhnlich weiten, meist nicht eingekerbten Kapseln.

Einen weiteren, sehr wichtigen Beweis der nahen Verwandtschaft liefern die sehr interessanten Ergebnisse der umfangreichen Agglutinationsversuche von Hiss. Als Nährboden benutzt er 1 bis 2 % Pepton enthaltendes Fleischinfus, das vor dem Kochen neutralisiert wurde. Nach dem Filtrieren: Zusatz von 1 % Dextrose oder einer anderen geeigneten Zuckerart und 1 % Calciumcarbonat. Abfüllen in kleine Kolben, Sterilisation an drei aufeinander folgenden Tagen. Züchtung bei 37° C. Mehrmals am Tage schütteln zum Lösen der Kokkenhaufen. Nach drei bis vier Tagen Agglutinationsversuch. Eine Stunde vorher wurden die Kulturen geschüttelt und nach dem Absetzen oder Zentrifugieren die Proben aus dem oberen Teil des Kölbchens entnommen, so daß die Verteilung eine sehr feine war. 1 ccm Kultur und 1 ccm Serumverdünnung wurden zwei bis drei Stunden bei 37° und dann 18 bis 24 Stunden auf Eis stehen gelassen. Jedesmal wurden Kontrollen mit Pneumokokken-Immunserum, normalem Kaninchenserum und mit Kochsalzlösung angelegt. Die Resultate waren folgende:

Streptokokken-Immunserum agglutinierte nur Streptokokken, die jedoch von keinem anderen Serum agglutiniert wurden. Der Streptokokkus mucosus wurde durch sein homologes Serum nur in Verdünnung von 1:20, 1:50 agglutiniert, im Pneumokokkus-Immunserum wenig oder gar nicht. Dagegen erfolgte eine Agglutination der Pneumokokken durch Streptokokkus mucosus-Immunserum, ebenso in den stärksten Verdünnungen, wie durch das Pneumokokken-Immunserum. Diese Übereinstimmung in Agglutination und Gallenreaktion läßt in Ver-

bindung mit den übrigen, oben ausführlich aufgezählten Ähnlichkeiten keinen Zweifel mehr, daß der Streptokokkus mucosus einen sehr nahen Verwandten des Pneumokokkus darstellt, der nur durch die Schleimbildung von diesem verschieden ist. Beitzke und Rosenthal hatten daher schon auf Grund ihrer Versuche den Namen Pneumokokkus mucosus vorgeschlagen, Park und Williams Streptokokkus lanceolatus var. musosus.

Einen besonders bemerkenswerten Streptokokkenstamm (S. K.) bezog ich aus dem Králschen bakteriologischen Laboratorium in Prag, von dem er mir als Streptokokkus mucosus capsulatus, isoliert aus einer Otitis, übersandt wurde. Er wuchs in Bouillon mit diffuser Trübung ohne Bodensatz, auf Agar mit tautropfenartigen isolierten Kolonien, von denen infolge ihrer gallertartigen Beschaffenheit schwer etwas mit der Öse zu entfernen war. Das Wachstum auf Löffler-Serum erschien wassertropfenartig, teilweise konfluierend, auf Lakmusnutroseagar war es eben erkennbar ohne Rotfärbung. Auf Blutagar bildete der Stamm dunkelgrünen Farbstoff, doch war der Rasen nur wenig schleimig. Nach 10 Tagen zeigte sich ein hämolytischer Hof um die eintrocknenden Kolonien, von denen isolierte fast Linsengröße erreicht hatten. Lakmusmolke wurde schon nach 24 Stunden stark gerötet, Inulinserumwasser nach 48 Stunden zur Gerinnung gebracht. Die Pathogenität für weiße Mäuse war gering. Im Blute fanden sich spärlich runde Diplokokken, an denen Kapseln nicht nachzuweisen waren, doch waren im Inulin und anderen flüssigen Serumnährböden meist Kapseln zu sehen. In diesen Medien lagen die runden Kokken einzeln, in Diploform und in geraden, kurzen und seltener längeren Ketten, die Kapseln meist weit ohne sichtbare Einkerbungen. Nach mehrwöchentlicher Fortzüchtung auf Bouillon, wobei niemals Schwierigkeiten erwuchsen, verimpfte ich diesen Stamm wieder auf Inulinserumwasser. Diesmal blieb die Coagulation aus, ich konnte aber gutes Wachstum der Kokken mit Kapselbildung konstatieren. Während das Verhalten auf den gewöhnlichen Nährböden sowie auf Blutagar, Löffler-Serum und anfangs in Inulin, ferner die Anwesenheit von Kapseln nur zu sehr an den Streptokokkus mucosus erinnerten, konnte diese Diagnose angesichts des Aus-

falles der Reaktion mit taurocholsaurem Natrium nicht zurecht bestehen. Trotz wiederholter Versuche war niemals etwas von Aufhellung der Flüssigkeit, von Veränderung oder Verschwinden der Kokken zu bemerken. Da sich die Kulturen dieses Stammes auf Agar bis zu 10 Tagen übertragbar erhielten, die Virulenz für weiße Mäuse sich gering erwies und Kapseln im Blut der inficierten Tiere nicht nachweisbar waren, dürfen wir wohl hiermit weitere Stützen für den Ausschluß des Streptokokkus mucosus gefunden haben. Wir müssen annehmen, daß es sich um einen dem Streptokokkus mitior ähnlichen, aber schleimiger und üppiger wachsenden Stamm gehandelt hat. Dieser Stamm besitzt deshalb großes Interesse, weil er beweist, daß Blutagar und Inulinnährboden uns leicht auf falsche Fährte bringen können, während die Reaktion mit taurocholsaurem Natrium gerade in schwierigen Fällen eine sichere Diagnose spielend zu ermöglichen scheint und die Vorzüge dieser Methode besonders erkennen läßt, nämlich ihre Einfachheit und die Raschheit der Ausführung und der Erlangung des Resultats.

Die eigenartige Reaktion der Leibessubstanz der Pneumokokken auf Lösungen von taurocholsaurem Natrium weist, wie schon Neufeld bemerkte, auf ganz bestimmte chemische Beziehungen zwischen Bakterium und Reagens hin. Gerade dieser Umstand, daß es sich nicht um das variable Merkmal von Lebensäußerungen handelt, die von äußeren Verhältnissen abhängen, läßt erwarten, daß die Reaktion sich auch bei weiteren Untersuchungen als eine konstante erweisen wird. Für eine Deutung des Wesens des außerordentlich merkwürdigen Auflösungsvorganges selbst fehlt uns vorläufig die Grundlage. Daran denken muß man natürlich, daß zwischen der hier beobachteten Bakteriolyse und der Hämolyse durch gallensaure Salze, wie sie von Kobert und seinen Schülern eingehend erforscht worden sind, Beziehungen bestehen. Kann man sich hier aber wenigstens die Vorstellung bilden, daß die gallensauren Salze vor allem in der Lipoidhülle der Blutkörperchen ihre Angriffsstelle finden, so mangelt angesichts der geringen Kenntnisse vom chemischen und morphologischen Aufbau des Bakterienkörpers für bestimmte Vorstellung über die Bakteriolyse jede Basis. In irgendwelche Parallele mit der spezifischen

Bakteriolyse und Hämolyse, wie dies Neufeld getan hat, kann man meines Erachtens den Vorgang nicht setzen.

Die Ergebnisse meiner Versuche lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen.

Abgesehen vom Tierversuch erwies sich die Reaction mit taurocholsaurem Natrium bei den von mir untersuchten Stämmen als die sicherste und einfachste Methode zur Differentialdiagnose der Pneumokokken und Streptokokken, während Blutagar, Inulinnährboden und Lakmusnutroseagar keine zuverlässigen Resultate lieferten.

Der Streptokokkus mitior Schottmüllers stellt einen vom Streptokokkus longus vollkommen abzusondernden Typus nicht dar.

Der Streptokokkus mucosus ist nach allen bis jetzt gewonnenen Merkmalen eine Varietät des Pneumokokkus und entsprechend zu bezeichnen (Pneumokokkus var. mucosus).

Herrn Prof. Dr. Morgenroth spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die wertvolle Unterstützung bei ihrer Anfertigung auch hier meinen wärmsten Dank aus.

Literatur.

1. Baumann, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 25.
2. Beitzke und Rosenthal, Arbeiten aus dem Path. Institut der Univ. Berlin, 1906, S. 349.
3. Buerger, Centralbl. f. Bakt. usw., Bd. 41, S. 314.
4. Fraenkel, E., Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 12 u. 39.
5. Hiss, Philipp Hanson u. A., Studies from the Departement of Pathology of the Coll. of Phys. and Surg. Columbia University, Vol. X. Referat: Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Nr. 21—23.
6. Neufeld, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskr., Bd. 34, S. 455.
7. Park, Williams u. A., The Journal of Experim. Medic., Vol. VII. No. 5. Referat: Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Nr. 21—23.
8. Rieke, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, S. 321.
9. Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 20 u. 21, und 1905, Nr. 30.
10. Süpfle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, Heft 4.

XVIII.
Über Pleuritis gummosa.

(Aus dem Pathologischen Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin.)

Von

Dr. Max Lissauer.

Bei der Syphilis tritt die Pleuritis entweder als primäre oder als sekundäre Erkrankung auf. Von der sekundären Form erwähnt Joseph das Vorkommen einer Pleuritis einmal im Anschluß an Lungensyphilis, ferner durch Übergreifen syphilitischer Prozesse vom Skelett des Brustkorbes auf die Pleura. Während diese beiden Formen den späteren Stadien der Syphilis angehören, gibt es dann noch eine primäre syphilitische Pleuritis, deren Unterscheidung von der gewöhnlichen Pleuritis jedoch bei dem Fehlen jeder klinischen oder anatomischen Charakteristika sehr unsicher ist.

Endlich gibt es noch eine Pleuritis gummosa, welche zu den größten Seltenheiten gehört. Diesen Befund konnte ich bei einer Frau erheben, welche mit der klinischen Diagnose Lues zur Sektion kam; im folgenden teile ich das Sektionsprotokoll mit.

Minna P., 45 J. Kleine weibliche Leiche mit stark entwickeltem Fettpolster. In der Mitte der Stirn findet sich an der Haargrenze eine fünfmarkstückgroße, rote, unregelmäßige Narbe, welche mit dem Knochen fest verwachsen ist; eine ähnliche Narbe findet sich in der Mitte des rechten Unterarmes über der Ulna. Über dem rechten Handgelenk eine bohnengroße, mit Schorf bedeckte, ziemlich scharf begrenzte Stelle. Über dem Ellenbogen ein klein handtellergroßes, flaches, schmierig belegtes, ziemlich regelmäßig begrenztes Geschwür. Beide Tibien sind von unförmlicher Gestalt, verdickt. Ein Durchschnitt zeigt, daß die Corticalis stellenweise eburnisiert ist. Die Balken der Spongiosa sind stark vermehrt und verdickt, in ihr nur vereinzelte Reste von Knochenmark. Das Stirnbein zeigt an seiner Außenseite multiple Knochennarben und Verdickungen, welche zum Teil konfluieren. Das rechte Scheitelbein zeigt in seinem hinteren Abschnitt eine dreimarkstückgroße, durchscheinende Stelle. Zähne sehr defekt.

Das Septum der Nase ist in seinem unteren Teile perforiert.

Zwerchfell rechts IV., links IV.—V. Rippe.

Herz annähernd so groß wie die Faust der Leiche. Muskulatur sehr schlaff, von gelblich-roter Farbe. Die Klappen sind intakt. Herzbeutelflüssigkeit nicht vermehrt.

Aorta. Sowohl im auf- wie im absteigenden Teile des Brustteiles finden sich in der Intima zahlreiche flache, grübchenförmige Einziehungen, welche zum Teil konfluieren. Der Bauchteil der Aorta ist intakt.

Lungen. Im rechten Pleuraraum 1300 ccm einer blutig gefärbten, leicht getrübten Flüssigkeit. Die rechte Lunge ist stark nach oben verdrängt; sie ist völlig atelektatisch. Die rechte Pleura costalis und visceralis, sowie auch der Pleuraüberzug des Zwerchfells sind verdickt und getrübt. In ihm finden sich zahlreiche miliare bis apfelkerngroße, scharf begrenzte, derbe, gelbliche und rötliche Knötchen. In der Gegend der Wirbelsäule bilden diese Knötchen, welche hier zerfallen sind, einen weißlichen, diffusen Belag. Linke Pleura frei. Die linke Lunge ist in den oberen Partien oedematös, in den unteren Teilen atelektatisch.

Halsorgane. Zungengrund glatt. Epiglottis anteflektiert.

Milz, um das doppelte vergrößert. Sie ist von derber Konsistenz; auf dem Durchschnitt ist die Pulpa rot, von gleichmäßig glänzendem Aussehen. Die Amyloidreaktion ist positiv.

Nieren, verkleinert, derb. Oberfläche leicht granuliert. Kapseln adhärent. Rinde verschmälert, von glänzendem, gelbem Aussehen. Amyloidreaktion positiv.

Leber. Der linke Lappen ist durch zahlreiche, den Rand tief einschneidende Narben deformiert, gelappt. Im übrigen ist die Leber von gelblicher Farbe und mittlerer Konsistenz. Läppchenzeichnung ist deutlich zu erkennen.

Darm, Magen, Pankreas, Nebennieren, Gallenblase: ohne Besonderes.

Beckenorgane. Die Adnexe fehlen. Sie sind im Jahre 1904 wegen Verdacht auf Osteomalacie exstirpiert worden. Der Uterus ist sehr atrophisch. Blase ohne Besonderes.

Gehirn. Die weichen Hirnhäute sind oedematös. Das Gehirn ist ohne Besonderes.

Sektionsdiagnose: Syphilis constitutionalis. Pleuritis gummosa dextra. Atelectasis pulm. dextri et lobi inf. sin. Infiltratio adiposa cordis. Infiltratio amyloidea lienis et renum. Hepar lobatum. Atrophia levis fundi linguae. Anteflexio epiglottidis. Aortitis syphilitica. Cicatrices cutis. Ulcus syphiliticum cutis. Ostitis et periostitis syphilitica. Perforatio septi narium. Oedema piae matris.

Die mikroskopische Untersuchung der Pleura zeigt, daß sie stark verdickt ist. Sie besteht aus zellreichem Bindegewebe, welches zahlreiche, dünnwandige Blutgefäße enthält. In der obersten Schicht sitzen die Knötchen. Die kleinsten bestehen aus Granulationszellen, epithelioiden und lymphoiden

Zellen, welche in einem zarten Netz von Bindegewebe liegen. In den peripherischen Teilen finden sich zahlreiche Gefäße. Die Geschwülste gehen ohne scharfe Grenze in die Umgebung über. Die größeren Knötchen zeigen zentrale Verkäsung; die Anhäufung von lymphoiden Zellen ist am stärksten in der Peripherie, wo sich ebenso wie in den kleinsten Geschwülsten zahlreiche Blutgefäße finden. Vereinzelte Riesenzellen liegen in den äußeren Schichten. Tuberkelbazillen werden nicht gefunden.

Nur wenige Autoren führen die Pleuritis gummosa an, so Orth, welcher die Angabe macht, daß er sie in einem Werke von Lancereaux erwähnt findet.

Einen hierher gehörigen Fall hat v. Hansemann anläßlich eines Vortrages über Lungensyphilis beschrieben. Es handelte sich um einen Mann, dessen Sektion außer einem Mediastinaltumor, welcher aus Drüsenpaketen bestand, zahlreiche Gummata in der Lunge ergab; im Herzen unter dem Epikard, sowie in der Pleura costalis und diaphragmatica fanden sich zahlreiche miliare und größere Gummata.

Differentialdiagnostisch kommt hauptsächlich eine tuberkulöse Affektion der Pleura in Betracht. Für eine sekundäre Erkrankung ergab die Sektion, abgesehen von dem Fehlen von Tuberkelbazillen, keinen Anhaltspunkt, da sämtliche Organe frei von tuberkulösen Veränderungen gefunden wurden. Es könnte sich also nur um die bedeutend seltenere primäre tuberkulöse Pleuritis handeln, aber auch diese ist bei dem Fehlen von Tuberkelbazillen auszuschließen.

Die Diagnose Pleuritis gummosa ist bei den übrigen, durch die Sektion festgestellten syphilitischen Veränderungen der verschiedensten Organe nicht von der Hand zu weisen.

Literatur.

Joseph, Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten, 1901.

Orth, Lehrbuch der spec. pathologischen Anatomie, 1887.

v. Hansemann, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin zu Berlin, 1901.

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Band 187. (Achtzehnte Folge Bd. VII.) Heft 3.

XIX.

Über die plasmosomischen Körper und über eine metachromatische Färbung des Protoplasmas der uninucleären Leukocyten im Blut und in den blutbildenden Organen.

(Aus dem histologischen Laboratorium der Allgemeinen Medizinischen Klinik der Universität Parma.)

Von

Dr. Adolfo Ferrata,

Assistent der Klinik.

(Hierzu Taf. X.)

In einer jüngst erschienenen Mitteilung[1]) habe ich im Protoplasma der uninucleären Leukocyten der Säugetiere Körperchen beschrieben, die leicht mehr oder weniger deutlich durch vitale Färbung darzustellen sind. Die Körperchen, welche ich als plasmosomische Körper (corpi plasmosomici) bezeichnet habe, nehmen zuweilen beim Meerschweinchen sehr erhebliche Proportionen an, eine Eigentümlichkeit, auf die schon Kurloff, Cesaris-Demel[2]) und neuerdings Ledingham[3]) die Aufmerksamkeit gelenkt haben. Der letztere ist im Zweifel, ob dieselben als Parasiten oder als Sekretionsprodukte zu betrachten sind.

Im Knochenmark und in der Milz sind die plasmosomischen Körper der einkernigen Leukocyten außerordentlich deutlich und

[1]) A. Ferrata, Arch. p. le Scienze Med., Vol. XXX No. II., 1906.

[2]) A. Cesaris-Demel, Arch. p. le Scienze Med., Vol. XXIX, No. III, 1905.

[3]) Ledingham, The Lancet Vol. 1 No. 24, 1906.

beim Meerschweinchen schon mit geringer Vergrößerung zu demonstrieren.

Ich habe nun diese Körperchen bei zahlreichen anderen Säugetierarten (Kaninchen, Hund, Maus, Katze u. a.) und beim Menschen studiert, sowohl im Blut, wie auch im Knochenmark, der Milz und in den Lymphdrüsen.

Schon in der früheren Mitteilung habe ich angeführt, daß die plasmosomischen Körper auch beim Meerschweinchen auffallende Verschiedenheiten in der Größe aufweisen, indem sie als feinste Granula erscheinen und durch eine allmähliche Serie von Übergangsformen die Größe des Kernes selbst erreichen und zuweilen übertreffen können; man beobachtet jedoch nicht selten auch beim Meerschweinchen ausschließlich die kleinen Formen.

Bei den anderen Säugetieren und beim Menschen erreichen die plasmosomischen Körper niemals diese Größe wie beim Meerschweinchen, obwohl unter physiologischen Bedingungen (sehr zahlreiche Untersuchungen meines eigenen Blutes) sich auch beim Menschen große Formen finden, wie aus den beigegebenen Figuren zu entnehmen ist.

Bei Beobachtung im frischen Präparat ohne Färbung stellen sich die plasmosomischen Körper als homogene Tröpfchen dar; sie geben nicht die Fettreaktion. Bei Anwendung von Brillantkresylblau und von Neutralrot erscheinen sie zunächst homogen gefärbt. Später zieht sich der gefärbte Teil zu größeren oder kleineren Granulationen im Innern des Körperchens zusammen. Bezüglich dieser und anderer Einzelheiten sei auf die frühere Arbeit verwiesen.

Im Blut der Säugetiere zeigt die ganze Serie der einkernigen Leukocyten, die sogenannten Lymphocyten inbegriffen, die plasmosomischen Körper. Ich lege ihnen diesen Namen bei, um ihre klare morphologische Unterscheidung von den Granulationen der multinucleären Leukocyten festzustellen, und weil sie sich in fixierten Geweben nach Volumen und färberischen Eigenschaften wie die Plasmosomen der Drüsenzellen verhalten.

Es ist unnötig, an die Diskussionen zu erinnern, die auch jetzt noch über die uninucleären Leukocyten und über deren

einheitlichen oder verschiedenartigen Ursprung stattfinden. Speziell die Lymphocyten (kleine Uninucleäre) werden von vielen Hämatologen als Produkte der Lymphdrüsen betrachtet, während die großen Uninucleären und die Übergangsformen aus dem Knochenmark und eventuell aus der Milz stammen sollen. In der angeführten Mitteilung habe ich einige Betrachtungen über die anatomische Bedeutung der Uninucleären angestellt und bin zu der Anschauung gelangt, daß die Uninucleären einen einheitlichen Ursprung besitzen und daß die Verschiedenheiten ihrer Formen der Ausdruck des Alters und des physiologischen Zustandes der Zelle sind. Ich gelangte zu diesem Schluß durch folgende Überlegungen:

Es existieren unzählige Verbindungsglieder, die den kleinen uninucleären Leukocyten mit dem großen und mit der Übergangsform verbinden; ferner enthalten alle die verschiedenen Kategorien der Uninucleären plasmosomische Körper. Endlich findet dieselbe Produktion stark basophiler uninucleärer Elemente sowohl im Knochenmark, als auch in der Milz und in den Lymphdrüsen statt;[1]) ferner haben sämtliche Uninucleäre in der Schleimhaut der Darmzotten analoge Funktionen. Die zahlreichen Untersuchungen, die ich in der Folge angestellt habe, bestätigten diese Auffassung. Im folgenden möchte ich kurz über dieselben berichten, indem ich die Resultate meiner Untersuchungen über das Knochenmark, die Milz und die Lymphdrüsen mitteile und dieselben zu den Beobachtungen am Blut in Beziehung setze.

Was die Technik betrifft, so muß vor allem bemerkt werden, daß es nicht leicht ist, die plasmosomischen Körper, besonders die kleinen Formen, an fixierten Blutpräparaten zu beobachten. Dies ist vielleicht ein Grund, weshalb sie dem größten Teil der Beobachter entweder entgangen oder als gewöhnliche Granulationen (azurophile Granulationen) erschienen sind. Dagegen sind sie sehr gut darzustellen mit den sogenannten vitalen Färbungen. Vorzügliche Resultate gibt das Neutralrot, noch bessere das Brillantkresylblau in alkoholischer Lösung.

Da es nicht leicht ist, die Farbe gleichmäßig verteilt zu erhalten, möchte ich hier auf einen kleinen Kunstgriff, der die

[1]) Foà, Memorie R. Acc. d. Scienze. Torino. Serie II, V. 56, 1900.

Färbung erleichtert, aufmerksam machen. Man führt einen gut gereinigten Objektträger einige Male über eine Spiritusflamme, bis die Oberfläche nicht mehr beschlagen wird. Man läßt erkalten und bringt dann mit dem Glasstab einen Tropfen der Farblösung auf den Objektträger. Sie verbreitet sich gleichmäßig, und während der Alkohol verdunstet, bleibt auf dem Objektträger eine äußerst dünne Farbschicht zurück. Dann nimmt man mit dem Deckglas einen Tropfen Blut auf und legt dasselbe auf die Farbfläche, indem man wie Cesaris-Demel rät, das Zentrum des Deckglases leicht drückt. Die Färbung der plasmosomischen Körper erfolgt augenblicklich, weiterhin färbt sich auch der Kern und das Protoplasma. Mit derselben Technik lassen sich auch sehr gut die Elemente des Knochenmarks, der Milz und der Lymphdrüsen untersuchen.

a) Knochenmark.

Bei Färbung des frischen Knochenmarkes lassen sich mit Leichtigkeit eine ziemliche Anzahl Uninucleäre darstellen, die plasmosomische Körper im Protoplasma zeigen. Man kann sich leicht überzeugen, daß unter vollständig normalen Bedingungen sich im Knochenmark die großen Uninucleären, die Übergangsformen (eine irrtümliche Benennung, die ersetzt werden soll durch die Bezeichnung als Uninucleäre mit gebogenem Kern) und die kleinen Uninucleären vorhanden sind, mit anderen Worten im Knochenmark existiert die ganze Reihe der Uninucleären des Blutes. Das Volumen der plasmosomischen Körper variiert, ebenso die Zahl; während eine Anzahl ein einziges Plasmosoma besitzt, zeigen andere 6, 8, 10 und mehr. Es handelt sich immer um scharf begrenzte Körperchen, die im Innern eine oder mehrere gefärbte Granulationen zeigen, welche, wie ich gezeigt habe, nicht vorgebildet sind, sondern von der Wirkung des Farbstoffes auf den Inhalt des Körperchens herrühren. Nicht selten findet man auch im Knochenmark in der Nachbarschaft der plasmosomischen Körper Fetttröpfchen, die man leicht darstellen kann durch Anwendung von Sudan III mit der erwähnten Technik. Im Kern vieler kleiner und mittelgroßer Uninucleärer existiert ein typischer Nucleolus, der aus einem zentralen Teil von geringer Färbbarkeit und einem stark

basophilen Hof besteht.[1]) Dieser Nucleolus ist auch bei vielen großen Uninucleären und Uninucleären mit gebogenem Kern sichtbar.

b) Milz.

Bezüglich der Milz ist vor allem zu erwähnen, daß sich in derselben, wenn auch weniger reichlich, die ganze Reihe der Uninucleären des Blutes, plasmosomische Körper mit den gewöhnlichen Eigenschaften enthaltend, findet. Auf eine Eigentümlichkeit werde ich ausführlicher bei Besprechung der Uninucleären des Blutes zurückkommen; es findet sich nämlich bei gewissen Uninucleären der Milz besonders bei einigen großen Formen bei Färbung mit Brillantkresylblau eine sehr schöne metachromatische Reaktion und besonders zeigen sich in demselben Protoplasma größere und kleinere Tropfen rot-violett gefärbt, während der gefärbte Teil der plasmosomischen Körper blau-schwarz erscheint. Einige Uninucleäre zeigen ausschließlich die metachromatischen Tropfen, andere dagegen die beiden Elemente, die plasmosomischen Körper und die rot-violetten Tropfen. Nie begegnet man der metachromatischen Reaktion in den Uninucleären der Lymphknötchen.

Auch bei vielen Uninucleären der Milz ist der Nucleolus deutlich, Fetttröpfchen im Protoplasma sind häufig. Bezüglich dieser letzteren bemerke ich, daß sie sich bei sämtlichen Arten der Uninucleären finden, sowohl im Knochenmark als auch im Blut.

c) Lymphdrüsen.

Die Uninucleären der Lymphdrüsen sind nicht alle von derselben Größe, eine wohlbekannte Tatsache, auf die neuerdings Rosin und Bibergeil[2]) hingewiesen haben. Während der größte Teil der Zellen der Lymphdrüsen analoge Dimensionen, wie die kleinen und mittleren Uninucleären des Blutes besitzt, erreichen einige eine beträchtliche Größe und nähern sich den großen Uninucleären des Knochenmarks und des Blutes. Alle Zellen der Lymphdrüsen zeigen im Innern des Kernes einen typischen Nucleolus mit Strukturdifferenzen und einer stark

[1]) A. Ferrata, Sulla struttura del nucleolo. Arch. di. Fisiologia, V. III, F. 2, 1906.

[2]) Dieses Archiv, Bd. 178.

basophilen peripherischen Umgrenzung. Das Protoplasma, spärlich in den mittleren und kleinen Formen, reichlicher in den großen, ist im allgemeinen basophil, und diese Basophilie ist sicher der Ausdruck des jugendlichen Alters der Zelle, wie die schon erwähnten Untersuchungen von Foá zeigen.

In manchen Zellen in der Lymphdrüse ist die Basophilie des Protoplasmas eine geringere und nicht in gleichmäßiger Weise über die Zelle verteilt. In diesen Uninucleären, in welchen die Differenzierung beginnt, sind häufig schon die plasmosomischen Körper sichtbar, zuweilen handelt es sich um ein ganz kleines isoliertes Granulum, umgeben von einem schmalen hellen Hof, eine Erscheinung, die das Gebilde als Plasmosoma, charakterisiert, da das zentrale Granulum durch die Einwirkung der Farbe auf die Bestandteile des Körperchens sich bildet. In anderen Fällen finden sich zwei und auch mehr plasmosomische Körper. Es ist kaum nötig, zu bemerken, daß die Reihe der Uninucleären der Lymphdrüsen in allen histologischen Einzelheiten mit den kleinen und mittleren Uninucleären des Blutes zu vergleichen ist. Die metachromatische Reaktion habe ich an den Uninucleären der Lymphdrüsen nicht bemerkt.

d) Blut.

Die Beschreibung sowohl der blutbildenden Organe, wie des Blutes, die ich hier gebe, bezieht sich auf die Säugetiere im allgemeinen und auf den Menschen; beim Meerschweinchen liegen natürlich analoge Verhältnisse vor, sie sind aber weniger in die Augen fallend.

Bei sämtlichen Arten der Uninucleären des Blutes sind die plasmosomischen Körper ganz deutlich ausgebildet, in den verschiedenen Zellen an Zahl und Größe wechselnd. In einigen kleinen Uninucleären mit spärlichem basophilem Protoplasma, die histologisch mit den Zellen der Lymphdrüsen identisch sind, beginnen die plasmosomischen Körper mit ganz kleinen Formen, in den mittleren und großen Uninucleären und in denjenigen mit gebogenem Kern erscheinen die plasmosomischen Körper mehr oder weniger zahlreich und mit ihren gewöhnlichen Eigentümlichkeiten; die Figuren der Tafel geben einen exakteren Begriff von ihnen als eine eingehende Beschreibung. Der

Nucleolus findet sich **konstant** in den kleinen und mittleren Uninucleären, häufig ist er auch deutlich in den großen und in den sogenannten Übergangsformen sichtbar.

Ich möchte hier etwas genauer auf die Eigentümlichkeit eingehen, die ich schon bei manchen Uninucleären der Milz erwähnt habe. Im Blut der Säugetiere und des Menschen erhält man bei Anwendung des Brillantkresylblau mit der erwähnten Technik (oder in physiologischer Kochsalzlösung gelöst) in einer Anzahl mittlerer und großer uninucleärer Zellen und Zellen mit gebogenem Kern eine charakteristische metachromatische Färbung — die plasmosomischen Körper mit schwarz-blauen Granulationen, umgeben von einem hellen Hof, ferner im Protoplasma entweder isoliert oder vereinigt mit den plasmosomischen Körpern rot-violette Tropfen. Diese metachromatischen Tropfen sind in einem Teil der Uninucleären sehr klein und zahlreich, in anderen sind sie ebenso groß oder größer als die plasmosomischen Körper. (Siehe Fig. 9, 10, 11, 12.)

Neuerdings beschreibt **Cesaris-Demel** in zwei interessanten Mitteilungen[1]) mit Lebendfärbung dargestellte Degenerationsformen, die er experimentell hervorgerufen und auch bei klinischem Material angetroffen hat; er findet in den Leukocyten metachromatische Tropfen oder fettige Degeneration. Ich glaube, daß die von mir bei den Uninucleären beschriebene metachromatische Reaktion analog der von diesem Autor beschriebenen ist, und bin auch meinerseits der Ansicht, daß sie der Ausdruck einer regressiven Phase des Protoplasmas ist, nur ist sie, wie ich nach meinen zahlreichen Beobachtungen nicht bezweifeln kann, auch unter normalen Verhältnissen, besonders wo die Entwicklungsphasen sehr vorgeschritten sind, im Blut und in der Milz bei einer Anzahl Uninucleärer nachweisbar.

Ich habe versucht, mir über die Bedeutung dieser charakteristischen metachromatischen Reaktion klar zu werden, und

[1]) Sulle alterazioni degenerative dei leucociti nel sangue studiate col metodo della colorazione a fresco. Giornale R. Accad. Med. di Torino. V. 12, Anno 69, No. 6/7. — Di un reperto ematologico specifico delle infiammazioni purulente. Ibidem.

konnte folgende Tatsachen feststellen. Die metachromatische Reaktion fehlt in den Uninucleären der Lymphdrüsen, ist sehr selten im Knochenmark und ist nie nachweisbar in den kleinen Uninucleären mit stark basophilem Protoplasma (jugendliche Elemente). Sie ist dagegen sehr deutlich bei Uninucleären der Milz und des Blutes, besonders in den großen Formen und in den Uninucleären mit gebogenem Kern.

Ich habe experimentell Veränderungen des Blutes hervorgerufen und eine Vermehrung der metachromatischen Reaktion der Uninucleären bemerkt. Deshalb und weil man sie bei den kleinen Uninucleären und bei denen der Lymphdrüsen nicht wahrnimmt, sondern nur in den großen und den Leukocyten mit gebogenem Kern, ist es wahrscheinlich, daß sie eine Form der Involution oder der Degeneration des Protoplasmas darstellt. Untersuchungen in dieser Richtung dürften wohl auch von Nutzen für die Klinik sein.

Auch in den Uninucleären des Blutes, sowohl in den kleinen, wie in den großen, sind Fetttröpfchen vorhanden. Da sie sich im Protoplasma sämtlicher Arten von Uninucleären finden, können sie nicht als Erzeugnisse eines Degenerationsprozesses aufgefaßt werden.

Zusammenfassung.

1. Die Uninucleären der Lymphdrüsen bestehen aus einem Kern, der regelmäßig einen Nucleolus enthält, und aus einem basophilen Protoplasma (Lebendfärbung). In einigen derselben finden sich in beschränkter Zahl und geringer Größe plasmosomische Körper.

2. In der Milz und im Knochenmark findet sich die gesamte Reihe der Uninucleären des Blutes. Die verschiedenen Formen der Uninucleären des Blutes, des Knochenmarks und der Milz können in größerer oder kleinerer Menge plasmosomische Körper aufweisen. Fetttröpfchen findet man in fast allen Zellen.

3. Eine Anzahl Uninucleäre der Milz und des Blutes zeigen auch unter normalen Verhältnissen Tropfen. die sich mit Brillantkresylblau metachromatisch rot-violett färben.

Die metachromatische Reaktion scheint der Ausdruck eines regressiven Prozesses des Protoplasmas zu sein.

4. Die Uninucleären stellen vom histologischen und funktionellen Gesichtspunkt aus eine Einheit dar, und ihre morphologische Verschiedenheit ist der Ausdruck ihres Alters und ihrer Funktion. Die kleineren und mittleren Uninucleären mit stark basophilem Protoplasma sind die Stammformen der gesamten Reihe der Uninucleären, in denen sich nach und nach die plasmosomischen Körper differenzieren, während das Protoplasma weniger basophil wird, das Volumen der Zelle sich vermehrt und Modifikationen des Kernes erscheinen (Einbuchtung, Verschwinden des Nucleolus). Als letzte Phase tritt die metachromatische Reaktion auf. Abgesehen von der Gegenwart der plasmosomischen Körper spricht zugunsten der Einheit der Uninucleären die Gegenwart des ursprünglichen Nucleolus der kleinen Formen auch in großen Uninucleären und in Zellen mit gebogenem Kern, die Gegenwart der Fetttröpfchen in allen Uninucleären, eine zusammenhängende Reihe von Zwischenformen, welche die kleinen Uninucleären mit den großen Zellen und mit den Zellen mit Kern verbinden, die gleichartige Funktion der Uninucleären in der Darmschleimhaut, worauf ich in der angeführten Arbeit hingewiesen habe.

5. Die sogenannten Übergangsformen müssen unbedingt zur Reihe der Uninucleären gerechnet werden und haben keinerlei Verwandtschaft mit den polymorphkernigen Leukocyten; sie zeigen sowohl die plasmosomischen Körper, wie die metachromatische Reaktion.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. X.

Fig. 1. Uninucleärer Leukocyt aus einer Lymphdrüse mit basophilem Protoplasma und zwei plasmosomischen Körpern. Im Kern ein typischer Nucleolus (Kaninchen).

Fig. 2. Kleiner uninucleärer Leukocyt mit plasmosomischen Körpern (Blut, Mensch). Der Nucleolus ist sichtbar.

Fig. 3. Uninucleärer Leukocyt aus der Milz (Kaninchen) mit zahlreichen plasmosomischen Körpern.

Fig. 4 und 5. Uninucleäre des Blutes mit plasmosomischen Körpern (Mensch).

Fig. 6. Uninucleärer Leukocyt aus dem Knochenmark mit plasmosomischen Körpern und Nucleolus (Maus).

Fig. 7. Uninucleärer Leukocyt mit Kern (Blut, Mensch).
Fig. 8. Großer Uninucleärer mit zahlreichen plasmosomischen Körpern (Mensch, normales Blut).
Fig. 9. Uninucleärer Leukocyt mit metachromatischer Reaktion (Milz, Kaninchen).
Fig. 10, 11, 12. Uninucleäre mit plasmosomischen Körpern und metachromatischen Tropfen (Blut, gesunder Mensch).

Alle Figuren wurden gezeichnet mit Zeiss' homogener Immersion, Kompensations-Okular 4, Tubus 160 mm. Zeichenfläche in der Höhe des Präparates.

XX.

Histologische Untersuchungen der Organe bei Fettgewebsnekrose.

Von

O. Berner,

Const. Prosektor am Kommunalen Krankenhause zu Christiania.

(Hierzu Tafel XI.)

Die Fettgewebsnekrose gehört fortdauernd zu den wenigst bekannten Krankheiten in der menschlichen Pathologie. Gewiß ist man durch die zahlreichen Arbeiten über ihr Wesen, die seit Balsers Zeit erschienen sind, dem Verständnis der Krankheit beständig nähergerückt, aber noch sind große Lücken in unserem Wissen auf diesem Gebiete vorhanden.

Mit dieser eigentümlichen und rätselhaften Krankheit beschäftigt man sich deshalb noch heutigen Tages gleich eifrig. Die meisten Arbeiten bewegen sich in ätiologischer Richtung, um zu versuchen, die zahlreichen Rätsel zu lösen, die mit dem Wesen dieser Krankheit verbunden sind. Aber in der letzten Zeit erscheinen auch beständig mehr und mehr Arbeiten über die pathologische Anatomie der Krankheit, indem man nicht nur dem Verhältnisse des Pankreas Interesse geschenkt hat, sondern auch die Veränderungen der übrigen Organe, speziell diejenigen der Leber, bei der Fettgewebsnekrose einem eingehenden Studium unterworfen hat.

Ein großer technischer Fortschritt bei diesen Untersuchungen wurde gemacht, als Prof. Benda die große Affinität der

Fettgewebsnekrose zu Kupfersalzen entdeckte. Hierdurch bekam man einen tieferen Einblick in die chemischen Prozesse, welche während der Entwicklung der Nekrosen stattfinden, und man erhielt gleichzeitig ein Mittel, die kleinen, für das bloße Auge unsichtbaren Fettgewebsnekrosen deutlich zu machen. Zu seinen Präparaten wandte Benda Gefrierschnittmethoden mit nachfolgender Kernfärbung und Kontrafärbung des neutralen Fettes mit Sudan an, und nach Einlagerung in Glyzerin verschaffte er sich auf diese Weise gute Dauerpräparate. Die Gefrierschnittmethode ist indessen keine ideale Methode, jedenfalls nicht für Organe von der Struktur des Pankreas, und da die grüne Farbe sowohl in Celloidin als auch bei den gewöhnlichen Methoden bei Einlagerung in Paraffin verschwindet, so war die erste Aufgabe, die ich mir stellte, als ich mit diesen Untersuchungen begann, eine Methode zu finden, durch welche es anging, Material, nach Bendas Vorschrift behandelt, in Paraffin zu gießen, ohne daß es zerstört wurde. Nach vielen vergeblichen Versuchen[1]) ist es mir geglückt, dieses auf folgende Weise zu erreichen: Nachdem die Stücke formolfixiert und mit Weigerts Neurogliabeize behandelt sind, werden sie gut in Wasser gespült und außerdem in 70- und 90 prozentigem Alkohol, welcher sie nicht angreift, entwässert. Der letzte Rest des Wassers wird mit Hilfe von Anilinöl und dieses wieder durch Aceton entfernt. (Aufbewahrung so kurz wie möglich in dieser Flüssigkeit, welche das Gewebe hart macht und Schrumpfung hervorruft!) Das Aceton wird wieder durch Benzin entfernt, und der Guß in Paraffin geschieht durch diese Flüssigkeit.

Nachdem die Schnitte aufs Objektglas geklebt sind, wird das Paraffin in der entgegengesetzen Reihenfolge entfernt (Benzin, Aceton, 70 prozentiger Alkohol) und in Wasser gespült, bevor sie mit Hämatoxylin usw. gefärbt werden. Zum

[1]) Dünnes Zedernöl zerstört die grüne Farbe nach verhältnismäßig kurzer Zeit; aber es ist mir geglückt, den Guß in Paraffin mit demselben als Durchgangsflüssigkeit zu erreichen. Sowohl in Benzin als auch in Aceton können die Stücke tage- und wochenlang liegen, ohne sich zu verändern. Ich habe das gewöhnliche, im Handel gebräuchliche Benzin angewandt.

Einlegen gebrauche ich eine gesättigte wässerige Lävuloselösung; zuerst wandte ich Benzinkolophonium zum Einlegen an, in dem Glauben, es würde den grünen Kristallen gegenüber indifferent sein. Hierin wurde ich jedoch getäuscht, da Kolophonium nach Verlauf weniger Tage die Farbe zerstört hatte. Wenn ich mir gleichzeitig Bilder von Fettsäure und neutralem Fett verschaffen will, habe ich, nachdem die Stücke mit Kupferbeize behandelt sind, meine Präparate auf gewöhnliche Weise mit Osmiumsäure behandelt und in Paraffin eingelagert. Das Färben nach van Giesons Methode paßt nicht zum Einlegen in Lävulose, da das Säurefuchsin in diesem diffundiert; aber zu dem gewöhnlichen Färben eignet es sich ausgezeichnet.

Im Laufe des letzten Jahres habe ich an den kommunalen Krankenhäusern Gelegenheit gehabt, fünf ausgeprägte Fälle von Fettgewebsnekrose zu obduzieren, dazu noch Material von einem Fall, der in Dr. Heimbecks Praxis vorkam und mir gütigst zur Untersuchung überlassen wurde. Drei dieser Fälle waren mit Cholelithiasis kombiniert. Unter den übrigen drei Fällen wurde ein Fall schulgerecht befunden, bei einem 30 Jahre alten, übermäßig korpulenten Potator, der unter dem Bilde eines Ileus aufgenommen und auch in diesem Glauben laparotomiert wurde. Die zwei restierenden Fälle sind beide mit Perforationsperitonitis eingetroffen. — Einer der Fälle war eine 79 jährige, schwache Frau, welche unter der Diagnose Gastritis aufgenommen wurde; es zeigte sich jedoch, daß sie inkarzerierte Kruralhernie hatte, welche indessen unter der Vorbereitung zur Operation reponiert wurde. Der letzte Fall wurde bei einem 48 Jahre alten Hafenarbeiter (Potator) gefunden, der in einem unoperierbaren Zustande mit einem unklaren Krankheitsbilde, zumeist einem Ileus gleichend, aufgenommen wurde, aber wo man in vivo mit Wahrscheinlichkeit an Fettgewebsnekrose dachte. Bei der Autopsie fand man eine daumengroße Perforationsöffnung im Ileum $2\frac{1}{4}$ m unterhalb des Pylorus. Alle sechs Fälle zeigten ausgeprägte Fettgewebsnekrosen.

Bei dieser kleinen Mitteilung will ich besonders auf ein paar Punkte aufmerksam machen. Bei Untersuchung meiner

mikroskopischen Präparate finde ich, daß das erste Zeichen bei der Nekrose in den Fettzellen darin besteht, daß der Inhalt derselben körnig und von Eosin schwach rosa gefärbt wird, während die Membran der Zellen anschwillt und kräftig gefärbt wird. In einem weiter vorgeschrittenen Stadium sieht man eine radiäre Streifung im Inhalt, und mit Hilfe der Immersionslinse sieht man im Inhalte mehrere feine, kleine, leuchtende Kristalle. Später kommt ein grünlicher Schein in den hellrosa gefärbten Inhalt, und in dem darauf folgenden Stadium sieht man die Fettzellen gefüllt mit einem prachtvollen Büschel grüngefärbter Kristalle. Etwas weiter vorwärts, in der Dekomposition, sieht man, entweder ausgedehnt zwischen den grünen Kristallnadeln oder gesammelt für sich in einem der Pole der Zellen, mehrere ganz feine braungelbe, gerade oder schwach gebogene Kristalle auftreten. Im letzten Stadium sieht man dann, daß alle grünen Kristalle verschwunden sind, man findet nur einen Haufen von braungelben Kristallmassen. Es kann also kein Zweifel darüber herrschen, daß diese kleinen gelbbraunen Kristalle direkt als Folge der Spaltung des Fettes entstanden sind.

Die meisten früheren Untersucher sprechen von einem braungelben Pigment, welches sie selten in den Schnitten von Pankreas vermissen. Die Deutung war verschieden, da einige gefunden haben, daß sie Blutreaktion geben, was ja auch nicht so besonders auffällig bei einer Krankheit ist, die in so ausgeprägtem Grade mit Blutungen verbunden ist. Andere Untersucher machen darauf aufmerksam, daß es keine Blutreaktion gibt, die meisten sprechen sich nicht näher darüber aus. Sieht man indessen genau nach, eventuell mit Immersionslinse, welches übrigens nur in den allerwenigsten Fällen notwendig ist, so erkennt man, daß dieses Pigment überwiegend im Besitz einer bestimmten Morphologie ist. Man sieht im allgemeinen gelbbraune größere oder kleinere Bildungen von der Form eines Halbmondes, bei welchen die Entfernung zwischen den spitzen Haken des Halbmondes bedeutend variieren kann, bis sie sich treffen und einen Ring bilden. Neben diesen Halbmonden sieht man häufig auch mehrere oder wenigere der früher besprochenen gelbbraunen kleinen geraden oder kurzen Kristalle,

welche man entweder einzeln oder in kleinen Bündeln findet, in welchen man dann oft sieht, daß die mittelsten Kristalle klein sind, während die an den Seiten lang sind; auf diese Weise bilden sie ein Vorstadium zu den Halbmonden, von denen man auch einzelne sehen kann, welche in ihrer Konkavität einzelne kleine Zacken nach den früher freien Kristallen zeigen. Von diesen kleinen freien Kristallen ist auf solche Weise ein Übergang zu Halbmonden und von diesen distinkten Bildungen wieder zu dem amorphen Pigment. Halbmonde findet man beinahe immer in Schnitten von Pankreas, aber sie sind weniger sichtbar in hämatoxylin-eosingefärbten Schnitten; sie treten weit schärfer hervor in toluidinblaugefärbten Präparaten. Sie ergeben keine Blutreaktion, sondern werden sehr leicht in dünner Kalilauge aufgelöst. Man findet dieselben in Schnitten vom Material auch in Celloidin und Paraffin gegossen, sowohl mit Xylol als auch mit Chloroform als Durchgangsflüssigkeit. In Gefrierschnitten gefärbt mit Scharlach findet man bei genauer Untersuchung wieder dieselben Bildungen. Man sieht nämlich in diesen Schnitten alle Übergänge von feinen, kleinen, runden, rotgefärbten Fetttropfen bis zu typischen, intensiv rot gefärbten Halbmonden, und man sieht auch, so wie ich versucht habe zu zeigen — siehe Fig. 5, Taf. XI —, wie die Halbmonde mehr und mehr eine gelbbraune Farbe annehmen und sich hierbei in entsprechendem Grade weniger und weniger mit Scharlach färben lassen. Man kann indessen oft sehen, daß der Scharlach den Inhalt in der Konkavität des Halbmondes mit einem schwachen roten Schein gefärbt hat.

So scheint es also keinem Zweifel zu unterliegen, daß die Halbmonde, außer daß sie bei Zusammenschmelzung von kleinen geraden Kristallen entstehen können, auch sozusagen aus den Fetttropfen heraus kristallisieren.

In osmiumgefärbten Präparaten sieht man die Halbmonde mehr oder weniger intensiv schwarz gefärbt, und man kann auch den Übergang von dem ungespaltenen Fetttropfen, bis der Halbmond fertig gebildet ist, verfolgen (siehe Fig. 4, Taf. XI). In Präparaten vom Pankreas von meinen Tierversuchen habe ich oft das Pigment (Halbmonde) abgelagert tief unten in den Zellen, indem sie sich wie ein Ring an der Basal-

membran entlang gelagert haben, gesehen. Im Umkreis von solchen Acini oder kleinen Lobi sind auch keine Pigmente zu sehen gewesen. Besonders oft findet man das Pigment um die Blutgefäße gelagert, so wie man auch beinahe immer zahlreiche Phagocyten, gefüllt mit demselben, in den Blutgefäßen selbst findet.

Was die Veränderungen der Leber betrifft, so haben alle Verfasser, die sich mit diesen beschäftigt haben, Fettdegeneration und Fettinfiltration der Leber gefunden. Die meisten haben auf die ungleiche Verteilung und die nekrobiotischen Prozesse der Infiltration, die unter den meist angegriffenen Zellen stattfindet, hingewiesen. Die Fettinfiltration hat in meinen Fällen sehr variiert, und ich habe immer, wie bei Fettinfiltration, die größten Fetttropfen an den Verzweigungen der Vena portae entlang gefunden, während die zentralen Teile von Acini nur staubige Fettdegeneration gezeigt haben. Aber besonders betonen will ich, daß ich in allen meinen Fällen gefunden habe, daß das neutrale Fett in diesen Tropfen in geringerem oder höherem Grade denselben Spaltungen verfallen war, wie das Fett rings um das Pankreas herum. Meist habe ich nur eine Abspaltung von Fettsäuren gefunden, welche sich prachtvoll rot mit Scharlach färben ließ (siehe Fig. 1, Taf. XI), aber ich habe auch beinahe immer in einigen Fetttropfen Kristalle gefunden, die, nachdem sie in Weigerts Neurogliabeize gelegen haben, sich grün färbten. In allen Fällen habe ich ein äußerst charakteristisches Bild der Leber in meinen toluidinblaugefärbten Paraffinpräparaten gefunden. (Siehe Fig. 3, Taf. XI.) Hier sieht man nämlich häufig Gruppen von großen hohlen Vacuolen mehr oder weniger von den früher besprochenen braungelben Kristallnadeln ausgefüllt, oder man sieht sie austapeziert von Halbmonden, und weiter hinaus in den Zellen der Leber sieht man bei näherer Besichtigung zahlreiche kleine, zerstreut liegende, typische Halbmonde; oft kann man sehen, daß sie in kleinen Vacuolen im Protoplasma der Zelle liegen. In osmiumgefärbten Präparaten findet man sie schwarz oder jedenfalls geschwärzt von Osmium, und im Gefrierschnitt sieht man, ganz wie beim Pankreas besprochen, alle Übergänge zwischen Fetttropfen, deutlich rotgefärbten Halbmonden und braungelben Halbmonden, die sich nicht länger mit Scharlach färben lassen.

Im Gefrierschnitt von der Leber, mit Scharlach gefärbt, sieht man außerdem sehr oft, daß durch die rote Farbe in den Fetttropfen die Konturen von einem Teil schwarzer Körper durchscheinen, welche sich bei genauer Untersuchung als die kurzen, geraden, braungelben Kristalle zeigen. Besonders war dieses der Fall in dem einen meiner Fälle, der mit Perforationsperitonitis kompliziert war, aber ich habe auch sonst beständig dasselbe in den anderen Fällen wiedergefunden, aber in weniger ausgeprägtem Grade. (Siehe Fig. 2, Taf. XI.)

Was die Veränderungen der Niere angeht, so findet man gleichmäßig Degeneration von Epithel in Tubuli contorti, während die Kerne der Glomeruli und Tubuli recti sich gut färben lassen. In mehreren meiner Fälle habe ich ferner die Niere diffus überschwemmt mit dem früher besprochenen gelbbraunen Pigment, sowie Kristallen, Halbmonden und amorphen Körnern gefunden. In den Nieren von den experimentell hervorgerufenen Fettgewebsnekrosen findet man oft das Pigment abgelagert in dem basalen Teil der Zellen. Wenn ich nun diese Verhältnisse nur bei Menschen, welche infolge von Fettgewebsnekrose gestorben waren, gefunden hätte, so wäre es ja klar gewesen, daß hier ein für diese Krankheit charakteristischer Befund sei. Aber dieses verhält sich nicht so. Ich habe Untersuchungen in dieser Richtung nach höchst wechselnden Todesursachen gemacht und dies in zahlreichen Fällen herausgefunden. Hierbei aber ist zu bemerken, daß schon Balser angab, daß er in 20 % von allen seinen Obduktionen kleine Anläufe zur Krankheit fand, indem sich kleine Fettgewebsnekrosen in und um das Pankreas fanden, aber es war, gleichsam als wenn der Tod zu früh gekommen war, als ob die Krankheit keine Gelegenheit erhielt sich zu entwickeln. Nachdem wir in Bendas Vorschrift ein weit feineres Reagens von Fettgewebsnekrosen erhalten haben, als wir früher besaßen, glaube ich, daß der Prozentsatz noch weit höher gesetzt werden müßte.

Ich habe jedenfalls in den beinahe 50 Obduktionen, wo ich ohne Wahl hierauf untersucht habe, nur in einem oder zwei Fällen keine Nekrose des Fettgewebes in und um das Pankreas gesehen. Ein Teil derselben ist gewiß als kadave-

röse aufzufassen, aber in den Fällen, wo ich im Pankreas Anzeichen gefunden habe, daß dieselben intra vitam entstanden sind, indem ich entweder kleine Blutungen im Pankreas oder rundzellige Infiltration um die Nekrosen herum fand, da vermißte ich auch nie meine Halbmonde in der Leber.

In diesen Tagen habe ich das Referat von einer Doktorabhandlung von Lewit gefunden, von Professor Beneke inspiriert, davon ausgehend, die Nekrosen des Fettgewebes als Folge von Alterationen in der Blutzuführung im Pankreas zu erklären. Bei Tieren hat Lewit nur durch Digitalkompression vom Pankreas in 10—20 Minuten Fettgewebsnekrosen hervorgerufen, variierend, je nachdem das Tier gehungert hatte oder nicht. Der Verfasser nimmt mit Chiari an, daß gerade diese einfachste Form von Ischämie die Ursache der Fettgewebsnekrosen ist, wo man nicht Traumen in einer oder der andern Form als Ursache findet. Wenn dieses stichhalten wird, so kann man ja leicht den häufigen Befund von kleinen Fettgewebsnekrosen in und um das Pankreas herum begreifen, denn unter der Agone muß eine Ischämie leicht entstehen können.

Um inzwischen zur Lösung der Frage beizutragen, habe ich mit Professor Torups gütigem Entgegenkommen und teilweise auch von ihm assistiert, jedoch wesentlich durch Dr. Wilhelm Magnus' gütige Hilfe in dem physiologischen Institut der Universität etliche Experimente an Katzen und Hunden ausgeführt. In sämtlichen Fällen ist es geglückt, Fettgewebsnekrosen zu erzeugen, welche in Ausbreitung und im Aussehen identisch waren mit den beim Menschen vorkommenden, und in den Organen dieser Tiere habe ich genau dieselben charakteristischen Veränderungen wie bei den Menschen wiedergefunden. Ich füge hinzu, daß ein einzelnes der Tiere spontan gestorben ist, während die andern getötet wurden. Die Obduktion ist unmittelbar nach dem Tode vorgenommen, und die Organe sind sofort in zehnprozentigem Formalin fixiert worden; nur eins der Tiere wurde am Morgen steif im Käfig gefunden und wurde so wahrscheinlich mehrere Stunden nach dem Tode obduziert. Bei mikroskopischen Untersuchungen der Organe dieses Tieres fand ich indessen genau dasselbe Bild wie bei

den Tieren, welche getötet wurden. Die sowohl bei Tieren als bei Menschen gefundenen Verhältnisse können daher nicht als kadaverös erklärt werden, sondern müssen notwendigerweise als auf Spaltungen durch ein im Organismus zirkulierendes Ferment beruhend aufgefaßt werden.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

Fig. 1. Gefriermikrotomschnitt von der Leber eines Mannes, 30 Jahre alt. Potator. (Vergr. 200fach.) Färbung mit Hämatoxylin und Scharlachrot.

Fig. 2. Gefriermikrotomschnitt von der Leber einer Frau, 79 Jahre alt. Perforationsperitonitis und Fettgewebsnekrose. (Vergr. 200fach.) Färbung mit Hämatoxylin und Scharlachrot.

Fig. 3. Paraffinschnitt von der Leber einer Frau, 79 Jahre alt. Perforationsperitonitis und Fettgewebsnekrose. (Vergr. 200fach.) Mit Toluidinblau gefärbt.

Fig. 4. Schnitt von der Leber einer Frau, 79 Jahre alt. Perforationsperitonitis und Fettgewebsnekrose. ($\frac{1}{12}$ Ölimmersion. Vergr. 520fach.) Mit Osmiumsäure gefärbt.

Fig. 5. Gefriermikrotomschnitt vom Pankreas eines Mannes, 30 Jahre alt. Potator. ($\frac{1}{12}$ Ölimmersion. Vergr. 520fach.) Färbung mit Hämatoxylin und Scharlachrot.

Fig. 6. Photographie vom Paraffinschnitt des Pankreas, Katze I. Mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Apochromat 2 mm (Zeiss), Komp.-Okul. 4. Abstand des Bildes 250 mm.

Fig. 7. Photographie vom ungefärbten Paraffinschnitt der Leber, Katze II. Apochromat 2 mm (Zeiss), Komp.-Okul. 8. Abstand des Bildes 250 mm.

XXI.

Zwei Fälle von varikös-kavernösen Geschwülsten des septum atriorum.

Beitrag zur Kenntnis der Phlebektasien der Herzvorhöfe.

Von

Gustav Weber, prakt. Arzt.

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

In den letzten Jahren hat die Kasuistik der echten Herzgeschwülste mehrfache Bereicherung erfahren. Auch sind verschiedene Arbeiten erschienen, die das Grenzgebiet der Geschwülste und Thromben präzisieren. Ähnliche Fälle aber,

wie sie zuerst von Wagner (1861) und Jahn (1881—89) oder Boström (1895) beschrieben worden sind — Veränderung der Venen der Herzvorhöfe, welche ebenfalls zu Verwechslungen mit echten Tumoren Veranlassung geben können, sind, wie die Durchsicht der Literatur ergibt, in den letzten zehn Jahren nicht mehr zur Beobachtung gekommen.

In nachfolgender Arbeit sei die Beschreibung zweier, im pathologischen Institut Zürich konstatierter Fälle solcher tumorähnlichen Bildungen der Herzvorhöfe, die ihre Entstehung eigenartigen Veränderungen der Vorhofvenen verdanken, wiedergegeben.

Für die gütige Überlassung dieser beiden Fälle spreche ich meinem hochverehrten Lehrer, Prof. Ernst, meinen Dank aus. Ich wende mich gleich zur Beschreibung.

Fall 1.

Bei der am 11. Oktober 1905 im Kantonsspital Zürich, unter den Zeichen von Anaemia perniciosa und Carcinoma ventriculi verstorbenen, 55 Jahre alten Frau L. Meyer, ergab die Sektion des Herzens einen überraschenden Befund im rechten Vorhofe. Intra vitam hatten, laut Krankengeschichte, Perkussion und Auskultation stets normale Verhältnisse ergeben. Aus den klinischen Daten hebe ich als besonders wichtig den Blutbefund hervor. Dieser ergab, einen Tag vor dem Exitus, 10% Hämoglobingehalt, hochgradige Reduktion der roten Blutkörperchen (400000), weniger der Leukocyten (4000), dazu ausgesprochene Poikilocytose.

Dem Sektionsprotokolle seien folgende einschlägige Details entnommen:

Weibliche Leiche von mittlerer Größe. Blaße Hautfarbe. Leichtes Oedem an den Knöcheln und an beiden Händen. Muskulatur sehr schwach ausgebildet; spärliches Fettpolster . . . . . Brusthöhle: Zwerchfellstand: links vierte, rechts fünfte Rippe. Im Herzbeutel leicht vermehrte, gelbliche, klare Flüssigkeit. Herz etwas klein, nicht ganz der Faustgröße entsprechend. Das Perikard ist glänzend, glatt; es zeigt nirgends Blutungen. An Stelle des subepicardialen Fettgewebes findet sich überall eine gelbliche, gallertig aussehende Substanz. Die Spitze des Herzens wird vom linken Ventrikel gebildet. Im rechten Vorhofe finden sich spärliche schwärzliche Cruormassen und Speckhautgerinnsel. Rechter

Ventrikel nicht dilatiert; seine Wand ist nicht verschmälert. Das Herzfleisch ist von bräunlicher Farbe, etwas brüchig.

Im rechten Vorhof sitzt zwischen Foramen ovale und Valvula Thebesii, über der Eustachischen Klappe, auf mäßig breitem Stiele, eine himbeerförmige und himbeergroße Geschwulst. Vom Stiele bis zur Kuppe mißt dieselbe 15 mm, in mittlerer Höhe hat sie eine Dicke von 9 mm und eine Breite von 14 mm. An der Oberfläche prominieren einzelne Unterabteilungen beerenförmig, 6—8 mm im Durchmesser haltend. Das Gebilde ist glatt, durchscheinend, himbeerrot.

Im linken Herzen findet sich eine starke Retraktion und Verkürzung der. Sehnenfäden vor, sowie eine starke Verdickung der Segelränder. Auf dem hintern äußern Segel der Mitralis sitzt ein hahnenkammartiges Gebilde von frischen Granulationen. In den Klappen sind mehrere neugebildete Gefäße deutlich nachzuweisen. Herzfleisch ausgesprochen bräunlich.

Aorta: Klappen zart, die Sinus Valsalvae etwas ausgebuchtet. Im arcus aortae findet sich an der Konkavität, einige Zentimeter über dem Klappenring ein kleiner, etwa linsengroßer, atheromatöser Herd. Klappen der pulmonalis ohne Besonderheiten. Die Coronararterien zeigen normale Verhältnisse . . .

Linke Lunge: Oberfläche sehr anämisch, die Lingula ist sehr stark abgeschnürt. Alle Randpartien sind flaumig weich, knistern beim Betasten. Es besteht eine auffallend helle Farbe der ganzen Lungenoberfläche. Auf Druck entleert sich aus der rötlichbraunen Schnittfläche schaumige, gelblichrötliche Flüssigkeit. Bronchialverzweigungen ohne Besonderheiten. Die Hilusdrüsen sind sehr stark anthrakotisch, aber nicht vergrößert.

Rechte Lunge: voluminöser als die linke, sonst aber gleich wie diese.

Diagnose: Allgemeine Verdickung der Schädelkapsel, vermehrte himbeerfarbene Diploe. Pachymeningitis hämorrhagica interna und Hämorrhagie der Leptomeningen. Anämie und Oedem des Gehirns. Sogenannte gallertige Degeneration des epikardialen Fettgewebes. Himbeerartiger Tumor zwischen Foramen ovale und Valvula Thebesii. Endokarditis reuniens et retrahens. Anämie und fettige Metamorphose sowie braune Atrophie des Herzmuskels. Albinismus und Emphysem beider Lungen; Lungenoedem geringen Grades. Struma colloides et interstitialis. Carcinoma pylori. Anaemie sämtlicher Bauchorgane. Hämorrhagien in Blase und Mastdarm. Hämosiderosis der Leber. Kalkinfarcte der linken Niere.

Ich vervollständige das Sektionsprotokoll durch genauere Beschreibung des nach Kaiserling gut konservierten Präparates.

Das typisch beerenförmige Gebilde sitzt mit gestielter Basis auf einer unregelmäßig begrenzten, im ganzen eine etwa 3/4 qcm einnehmenden Grundfläche der rechten Seite der Vorhofsscheidewand solide auf und reicht weit in das freie Lumen der Herzhöhle hinein. Die Insertionsstelle dieses,

durchaus als „Tumor“ imponierenden Gebildes wird am besten bestimmt durch eine gerade Linie, welche, schräg von vorn nach hinten verlaufend (in der Textfig. 1 von rechts oben nach links unten), an ihrem oberen Ende von der vorderen Circumferenz des Foramen ovale ausgeht und zur stärksten Kurve der Valvula Thebesii absteigt. Auf diesem Wege, und zwar genau in der Mitte desselben, schneidet sie den Ansatzpunkt des Tumors und etwas weiter seitlich davon, nach unten zu, die unterhalb der Basis gelegene Eustachische Klappe. Diese selbst ist sehr stark ausgebildet und in ihren Bewegungen in keiner Weise gehemmt. Wie ersichtlich, liegt das Gebilde direkt im Einflußgebiet der Vena cava inferior. Die sich in den Vorhof ergießende Blutwelle mußte unter der Leitung der Eustachischen Klappe gegen das Septum atriorum getrieben, den Tumor fortwährend in Bewegung gehalten haben.


Fig. 1.

Der Stiel, welcher rundherum deutlich abgegrenzt ist, hat vorn (rechts) eine Länge von 0,3 cm, hinten (links) eine solche von 0,6 bis 0,8 cm. Derselbe ist in fester Beziehung zur Vorhofswand und von festerer Konsistenz als der beerenförmige Teil. Auf dem Stiel sitzt der eigentliche Tumor als kleinhaselnußgroße Prominenz fest verwachsen auf. Ihre Oberfläche ist höckerig, An dem gut konservierten Präparate können einzelne Protuberanzen, die selbst wieder in kleinere Prominenzen gegliedert sind, nachgewiesen werden. Etwa 15 solcher kleinster Hervorragungen sind sichtbar, so daß das Ganze tatsächlich in zutreffender Weise mit einer Himbeere verglichen werden kann, um so mehr noch, wenn man die Farbe in Rechnung zieht. Diese ist fast durchweg eine ausgesprochen rote. Die Geschwulst hat ein gallertiges Aussehen und ist beinahe durchscheinend. Durch die überall glatte, feuchte und leicht spiegelnde Oberfläche läßt sich eine weiche, gelatinöse, elastische Masse durchfühlen. Die Konsistenz ist fast überall dieselbe. Bloß in zwei der kleinsten Prominenzen findet sich je ein stecknadelkopfgroßes Kügelchen von steinharter Beschaffenheit. Das eine derselben ist an die Spitze des Tumors zu lokalisieren, das andere befindet sich in einem Höckerchen, direkt an den Stiel angrenzend. Dieses Knötchen sticht als grauweißes, oberflächlich ge-

legenes Pünktchen deutlich von der rötlichen Masse des Tumors ab. Mit dem Sondenknopf ist es aus seiner Lage nicht zu vertreiben; man hat den Eindruck, als ob es in einer Mulde fest eingebettet wäre.

Das, die ganze Prominenz überkleidende, zarte, glänzende Häutchen — frei von jeglicher thrombotischer Auflagerung — ist auch am Stiele als ein glänzender, glatter Überzug nachweisbar, der rundherum in das normale Endokard des Vorhofes übergeht.

Der Tumor, dessen Beweglichkeit, wenn auch eine beschränkte, aber nach allen Richtungen eine ungehemmte ist, verändert auf Druck seine Form nicht. Von einer Verkleinerung ist nichts zu konstatieren.

Die Vorhofscheidewand ist im übrigen von auffallender Glätte. Das Foramen ovale ist solide verwachsen. Die vordere Begrenzung desselben ist scharf ausgeprägt. In der hinteren Kontur vermißt man die — gewöhnlich anzutreffenden — Falten und Buchten, welche ihre Entstehung Endokardduplicaturen verdanken.

Mit besonderer Sorgfalt wurde das Septum atriorum auf das Verhalten der regelmäßig vorkommenden Venae minimae untersucht, kleine, meist etwas geschlängelte Gefäßchen, welche mit gewöhnlichem Sitz in der Kontur des eirunden Loches, in Einzahl oder Mehrzahl vorhanden, ihren Inhalt direkt in den rechten Vorhof ergießen. Als in jeder Beziehung auffallend muß ich im vorliegenden Falle das vollständige Fehlen jeglicher solcher Venenmündung im membranösen Teile des Septum verzeichnen. Durch diesen überraschenden Befund war von vornherein die Vermutung nahe gelegt, der im ganzen — dank seiner Farbe, namentlich aber in Anbetracht seiner Konsistenz — als Myxom imponierende Tumor, müsse in irgendwelcher Beziehung zum Gefäßsystem der Vorhofscheidewand stehen. Ich möchte hier bemerken, daß die mikroskopische Untersuchung diese Vermutung durchaus bestätigte.

Es wurde durch die ganze Höhe der Geschwulst bis auf die Basis, selbst noch bis in die oberflächlichen Endocardschichten hinein, ein Längsschnitt angelegt, somit der Tumor gespalten. Ich entfernte die eine Hälfte mit der entsprechenden Vorhofswandpartie sorgfältig. Nach Härtung in Alkohol wurde in Celloidin, ein kleines Stückchen auch in Paraffin eingebettet. Bei der Abtragung dieser einen Hälfte präsentierte sich die das Innere der Geschwulst einnehmende gallertige Masse von grauroter Farbe auf der Schnittfläche. Es fiel auf, daß dieser zusammenhängende gelatinöse Klumpen in einzelne, auf der Geschwulstoberfläche als Prominenzen hervortretende Nischen einer, den ganzen Tumor umgebenden zarten Membran, die rundherum vom Stiel ihren Ursprung nahm, eingebettet war. Es lag somit eine Hülle und ein Inhalt vor, nicht aber ein

zusammenhängendes Gewebe. Dies bestätigte sich vollends, als beim Zurückversetzen des Präparates in die Konservierungsflüssigkeit, aus der am Herzen gelassenen zweiten Hälfte der Inhalt herausfiel. Dabei blieb die zarte Hülle in der bewegten Flüssigkeit offen. Sie präsentierte sich als ein äußerst feines, seidenpapierdünnes Häutchen, welches auf seiner Innenseite vielfache Vertiefungen zeigte — das negative Bild der oben beschriebenen Prominenzen. An einer Stelle, ungefähr in der Mitte der schalenartigen Hülle, befand sich eine zarte Scheidewand, bis in das Niveau der Schnittebene, aus der Tiefe vorspringend, ebenfalls von sehr zarter Struktur. Der herausgefallene, weiche, graurote Inhalt war von elastischer Konsistenz. In ihm befand sich ein sagokorngroßes, grauweißes hartes Kügelchen. Das Ganze paßte genau in die oben beschriebene Hülse hinein — vergleichsweise ungefähr wie eine recht höckerige Kastanie in ihre Schale.

Es traf zu, daß die zur Anfertigung der mikroskopischen Präparate gewählte Hälfte zwei der harten stecknadelkopfgroßen Körnchen enthielt. In Anbetracht der festen Konsistenz derselben wurde die Gegenwart von Kalkkonkrementen ververmutet. Die Salzsäurereaktion bestätigte dies. Somit war eine Vorbehandlung der Schnitte in Salpetersäureformalinlösung notwendig zur Ermöglichung eines unbehinderten Schneidens am Mikrotom. Es wurde eine Reihe von Schnitten schichtweise von 5—15 μ Dicke (Celloidin- und Paraffinschnitte) angefertigt, wobei der halbierte Tumor mit der Schnittfläche als Basis montiert wurde. Folgende Farblösungen kamen zur Anwendung: Hämatoxylin-Eosin; Pikrinsäure Fuchsingemisch nach van Gieson; ferner bediente ich mich zum Nachweis elastischer Elemente des, von Weigert im Jahre 1898 angegebenen Färbeverfahrens, ebenso der Weigertschen Fibrinfärbemethode. Auf die Anwesenheit von Schleim wurde mit wässriger Thioninlösung geprüft.

Zur Beschreibung des mikroskopischen Bildes wähle ich einen Schnitt, welcher annähernd aus der Mitte des Tumors stammt, wo also der Stiel in seinem größten Durchmesser getroffen wurde. Ich gehe bei der Betrachtung des Präparates von der Basis aus gegen die Kuppe zu. Es läßt sich folgendes konstatieren (Textfig. 2):

Die der Tumorbasis am nächsten gelegenen Partien des Vorhofsendokardes zeigen vollkommen normale Verhältnisse. Ein plattes, zartes Häutchen von Endothelzellen, auf bindegewebig elastische Grundlamelle gelagert, zieht zu beiden Seiten gegen den Stiel des Tumors zu und

überkleidet denselben vollständig und bildet des ferneren, sich auf die beerenförmige Prominenz fortsetzend, die äußere Begrenzung der oben beschriebenen zarten Hülle. Das Endothel ist in seiner Kontinuität über die ganze Circumferenz hinweg zu verfolgen. Die elastischen Elemente des Endokards, schon am ungefärbten Präparate an ihrem starken Lichtbrechungsvermögen kenntlich, treten durch die spezifische Färbung nach Weigert besonders deutlich hervor. Sie zeigen die bekannte Anordnung zu geschlängelten, feinen Fasern, vermischt mit Bindegewebsfibrillen, speziell als Unterlage des Endokardendothels. Ebenso, wenn auch an Zahl etwas zurücktretend, unter dem Endothelzellbelag des Stieles. Desgleichen fehlen sie nicht in der die gallertige Masse umspannenden Hülle. Hier sind die elastischen Fasern stellenweise vermindert, oft aber auch vermehrt. In continuo sind sie nicht nachweisbar. Das subendokardiale Bindegewebe senkt sich in seinen tiefsten Schichten in die Zwischenräume der Muskelbündel ein und ist, soweit es der Vorhofscheidewand aufliegt, durchaus von normaler Beschaffenheit. Da jedoch, wo es sich zur Tumorbasis hinzieht und in den Stiel eindringt, hat es eine deutliche Bereicherung erfahren, die um so stärker hervortritt, je weiter es in den Stiel hinein verfolgt wird. Zahlreiche, eng aneinandergelegte Fibrillen mit spärlichen längsovalen Kernen, diese mit deutlicher Kernstruktur, sind mit Hämatoxylin-Eosin, besonders aber mit van Gieson auffallend. Der ganze Stiel wird von Bindegewebe gebildet, allerdings unter Aussparen vieler, gleich zu beschreibender Lücken. Hier finden sich, zwischen die Bindegewebsfasern eingesprengt, häufchenweise angeordnete Massen kleiner rundlicher Zellen, die sich durch einen nahezu runden Kern auszeichnen, der fast den ganzen Zelleib einnimmt, und ein kaum sichtbares Protoplasma besitzen. — Es sind die charakteristischen Lymphocyten. Sie bewirken das Bild der kleinzelligen Infiltration.



Fig. 2.

An der Insertionstelle des Tumors lassen sich subendokardial gelegene Muskelbündel sehr deutlich nachweisen. Es hat den Anschein, als ob sie vermehrt wären. Ihr Verlauf an dieser Stelle ist nicht der zu Lamellen angeordnete, wie es in den zunächst gelegenen Septumpartien zu finden ist,

sondern die Muskelbündel treten hier etwas aus ihrem Niveau hervor, um ein Stück weit in den Stiel einzudringen. Dabei hat man nicht den Eindruck, daß die Fasern in ihrer Kontinuität unterbrochen sind, sondern es sieht so aus, als ob sie in die Basis hineingezogen worden wären. Die oberste Muskelschicht ist buckelförmig in den Stiel eingestülpt.

Eben an dem Punkt, bis zu welchem Muskelelemente vordringen, beginnt im Stiel das Auftreten lakunenförmiger Räume in großer Zahl. Es sind dies teils mehrfach gebuchtete Lichtungen, teils bloß schmale Spalten. Eine einfache Lage platter Zellen — Endothelzellen — kleidet diese Lücken aus und verleiht ihnen den Charakter von Gefäßspalten. Der Inhalt dieser, teils quer, teils schräg oder längs getroffenen Räume ist meist deutlich hämorrhagisch, stellenweise auch eine homogene gelblichweiße (Hämotoxylin-Eosinfärbung) geronnene Flüssigkeit.

Auf diese Weise erhält der Stiel, trotz ziemlich derber Beschaffenheit und Vermehrung des Bindegewebes, durchsetzt mit Stellen kleinzelliger Infiltration, ein gelockertes, fast kavernöses Gefüge.

Eine direkte Fortsetzung einer solchen Gefäßspalte in die tieferen Lagen des Endokards, oder gar zwischen die Muskelbündel hinein, kann nicht gefunden werden, ebenso wenig — im vorliegenden Schnitte — ein- oder austretende Gefäße. Es ist hervorzuheben, daß sich diese Bluträume weder als arterielle noch als venöse unterscheiden lassen. In allen befindet sich bloß eine einfache Endothelbekleidung, die den Bindegewebsfibrillen direkt aufsitzt; elastische Fasern fehlen vollständig. Ich füge noch hinzu, daß diese Spalten und Brücken des Stieles an Zahl bedeutend zunehmen, je weiter man sich von der Ansatzstelle entfernt, resp. je näher dieselben dem eigentlichen Tumor gelegen sind. Ebenda sind diese Räume auch viel weiter und stärker gebuchtet, sie sind „kavernös“.

Untersucht man den eigentlichen Tumor — ich meine den beerenförmigen, dem Stiele aufsitzenden Teil —, so läßt sich folgendes konstatieren, wodurch das oben bereits Gesagte durchaus bestätigt wird, nämlich, daß es sich in der Tat um eine feinste Hülle mit Inhalt handelt. Unter dem, die Geschwulst ringsum überkleidenden Endothel findet sich die beschriebene Schicht elastischer Elemente und hin und wieder spärliche Bindegewebsfasern. Hierauf folgt nach innen zu eine zweite Lage einfacher, platter Zellen — von neuem ein Endothelbelag, an welchem der gleich zu beschreibende Inhalt an mehreren Stellen adhärent ist. Dieses Häutchen ist äußerst zart. An drei Stellen ist eine Abzweigung, wie eine Scheidewand ins Innere vorspringend, vorhanden, von gleicher Dicke wie die Hülle, bisweilen von welligem Verlaufe. Diese Septen verlieren sich im Innern des Tumors, ziehen nirgends auf einen festen Punkt zu, so daß sie also einen abgeschlossenen Raum begrenzten. Beidseitig zeigen sie eine gleiche Endothelbekleidung wie die Außenwand und zwischen derselben vereinzelt elastische Fibrillen. Wie aus der Figur ersichtlich ist und auch aus der Beschreibung hervorgeht, teilen diese Scheidewände den Tumor nicht nur in zwei, resp. vier Kammern, sondern verhalten sich

vielmehr so wie vorspringende Leisten in ektasierten Venen, welche, auf dem Schnitt betrachtet, dem zusammenhängenden Gefäßlumen bisweilen ein gewundenes, korkzieherartiges Aussehen verleihen können. Ein Zusammenhang irgendeiner Gefäßspalte des Stieles mit dem durch das zarte Häutchen umspannten Hohlraume wird vergebens gesucht. Dieser selbst ist durch einen, fast horizontal, resp. querverlaufenden Saum vom Stiel abgegrenzt (Textfig. 2). Er mißt in seiner größten Länge etwa 15 mm und hat eine Breite von ungefähr 9 mm. Dieser Hohlraum ist beinahe ganz ausgefüllt durch die graurote gallertige Masse, die deutlich blutige Einsprenkelungen zeigt. Schon Lupenvergrößerung genügt, um diese blutigen Partien als Konglomerate verklebter Erythrocyten zu deuten. Wie sich unter dem Mikroskope ergibt, sind diese roten Blutzellen in ihrer Form gut erhalten; ab und zu finden sich auch mehrkernige, weiße Blutkörperchen vor. Teilweise sind diese hämorrhagischen Partien frei im Lumen, andernteils liegen sie der zarten Wand direkt auf, erscheinen wie angeklebt. Daneben findet sich, im ganzen diese Blutinseln wie eine Brücke verbindend, ein zierliches gitterförmig angeordnetes Geflecht feinster Fäserchen vor. Dieses Netzwerk nimmt bei Färbung mit Weigertscher Lösung (Gentianaviolett Jodjodkali) blaue Farbe an, erweist sich dadurch als Fibrin. Im übrigen ist der Hohlraum ausgefüllt durch eine homogene, strukturlose, schleimartige Substanz. Die naheliegende Vermutung, es handle sich um die Anwesenheit von Schleim, wurde nicht bestätigt. Die spezifische Färbung mit wässriger Thioninlösung fiel negativ aus. Es bleibt einzig die Annahme, daß diese Substanz durch Gerinnung einer albuminösen Flüssigkeit zustande kam.

Ebenfalls mit negativem Resultate wurde auf Blutzersetzungsprodukte — hämatogenes Pigment — durch die Perlssche Salzsäureferrocyankaliprobe geprüft.

Wie die Zeichnung erläutert, enthält der Schnitt des ferneren zwei rundliche Körnchen von 0,2—0,3 mm Durchmesser — die besagten Kalkkonkremente. Das eine davon ist in das durch die Gefäßspalten etwas gelockerte Bindegewebe des Stieles eingebettet, das andere befindet sich in einer Mulde des großen Raumes, nahe dem Rande, durch eine ringsherumliegende geronnene Blutmasse in seiner Lage fixiert. Diese beiden Körperchen — auch das dritte, in diesem, der Zeichnung zugrunde liegenden Schnitte nicht mitgetroffen, ebenfalls im großen Hohlraume gelegen, aber nahe dem Stiele — färben sich, wie eingangs bemerkt, tiefblau mit Hämatoxylin. Ihr Bau ist ein konzentrisch geschichteter. Sie sind aus zwiebelschalenartig aneinandergelagerten, strukturlosen Ringen zusammengesetzt. Zentrum und äußere Schichten unterscheiden sich in nichts voneinander. Beide, im großen Lumen gelegene Konkremente sind in zierlicher Weise von einem beinahe durchsichtigen, äußerst zarten Häutchen eingescheidet, das auf seiner freien Außenseite einen Endothelbelag trägt. Das dritte Knötchen entbehrt einer solchen Umkleidung, es ist direkt zwischen die Bindegewebsfasern des Stieles eingesenkt.

Ein zweiter Schnitt, parallel zum eben beschriebenen, doch näher der Peripherie der Geschwulst angelegt, ist besonders geeignet zur Untersuchung der teilweise inhaltsfreien, zum Teil aber auch mit Blut angefüllten Räume des Stieles. Diese zeigen sich hier vielfach äußerst schmal und lang, als eigentliche Spalten, ab und zu die ganze Höhe des Stielchens durchlaufend. Manchmal finden sich mehrere, zwei, drei parallel nebeneinander. In allen tritt eine schöne Endothelbekleidung zutage. Zwischen diesen Lücken liegt, auch auf diesem Schnitte, Bindegewebe mit Partien starker, kleinzelliger Infiltration. Das Kalkkonkrement ist nicht mehr getroffen, dagegen aber ein besonders größerer kavernöser Raum, der einerseits vom Stiele begrenzt wird, anderseits durch eine zarte, mit doppelter Endotheltapete versehenen Scheidewand vom großen Hohlraum getrennt wird. Dieser Kaverne kommt der Charakter eines für sich abgeschlossenen Raumes zu. Sie enthält wenige, der Endothelschicht anklebende Leukocyten und rote Blutkörperchen. Die zarte Wand besitzt spärliche Bindegewebsfasern, in ihrer äußeren Partie auch einige elastische Elemente. Wir haben es somit, abgesehen von den Spalträumen des Stielchens, mit zwei deutlich begrenzten — den eigentlichen Tumor bildenden — Hohlräumen zu tun, wovon aber der eben beschriebene in seiner größten Ausdehnung kaum ein Drittel des Durchmessers des Haupthohlraumes besitzt. In der Abbildung ist dieser Hohlraum, durch den Schnitt eben noch getroffen, angedeutet; er liegt in der bindegewebigen Zunge nahe dem im Stiel enthaltenen Kalkkörperchen (Textfig. 2 bei x).

Als Rekapitulation des Befundes über Zusammensetzung und Bau dieses, am rechten Vorhofseptum gelegenen, himbeerförmigen Tumors ist zu verzeichnen:

Eine allseitig vom zarten Endokard umgebene, höckerige gestielte Bildung. In den Stiel hineingezogene Muskelbündel, vermehrtes kleinzellig infiltriertes Bindegewebe. Zahlreiche endothelbekleidete Spalten und Lakunen. Schließlich zwei größere Hohlräume mit glatter Wand, der eine davon mit mehreren, ins Innere vorspringenden Septen; blutiger, mit Fibrin durchsetzter, teils auch albuminöser, homogener Inhalt, und endlich drei rundliche Kalkkonkremente.

Es ist ohne weiteres klar, daß bei solchem Befund keine solide Geschwulst — ein Myxom, wie es bei der makroskopischen Untersuchung des frischen Präparates vermutet werden durfte — vorliegt. Auch der lange gehegte Verdacht auf Thrombus mit abweichender Organisation mußte selbstredend durch den un-

trüglichen Nachweis mehrerer, endothelbesitzender, zarter Hohlräume aufgegeben werden, da dieselben Dank ihrer Regelmäßigkeit einen Vergleich mit ähnlich aussehenden Spalten und Kanälen, wie man sie hin und wieder in gut rekanalisierten alten Blutgerinnseln finden kann, nicht zuließen.

Ohne allen Zweifel handelt es sich im vorliegenden Falle um eine Geschwulst, die irgend eine Beziehung zu den Gefäßen der Vorhofscheidewand haben muß. Es steht nun die Frage offen: liegt eine echte Blutgefäßgeschwulst, ein Angiom vor, oder haben wir es mit einer ungewohnten Bildung, welcher ein echter Geschwulstcharakter nicht zugesprochen werden darf, zu tun?

Obschon die zahlreichen kavernösen Räume des Stieles die Annahme eines Angiomes rechtfertigen könnten, halte ich es dennoch nicht für zutreffend, diese Bildung kurzweg als Blutgefäßgeschwulst, als ein Angiom zu bezeichnen. Mir schien von vornherein auffallend das Fehlen jeder Venenmündung in der Kontur des Foramen ovale — es wird weiter unten ausführlich davon die Rede sein —. Ferner wollte zur Diagnose „Angioma" das Aussehen der den eigentlichen Tumor bildenden Hohlräume nicht stimmen. Ich dachte viel mehr an ektasierte Gefäße als an echte kavernöse Räume. Demgemäß liegt nur die Annahme am nächsten, daß es sich um eine eigenartige, sekundäre Veränderung einer Vene des Septum handelt, und daß der vorliegende Fall eine weitere Beobachtung einer „Phlebektasie" einer Vorhofsvene darstellt und den speziell von Boström und Zahn beschriebenen „Vorhofsvaricen" anzureihen ist.

Bevor ich daran gehe, diese meine Annahme zu begründen, sei erwähnt, daß die Durchsicht der Literatur einen einzigen Fall von „kavernösem Angiom des rechten Herzvorhofes" finden läßt (Rau), sowie Aufschluß verschafft über einen „Tumor cavernosus" des linken Herzventrikels (Beobachtung Czapek). Auf die von Rau in diesem Archiv, 1898, Bd. 153, beschriebene Beobachtung, die bis heute vereinzelt dasteht und jedenfalls für die große Seltenheit geschwulstmäßiger Veränderung der Vorhofsgefäße spricht, werde ich am Schlusse meiner Arbeit zurückkommen, desgleichen auf den Fall Czapek.

In erster Linie galt es für mich, die Beziehungen dieses als Gefäßtumor — im weitesten Sinne des Wortes — aufzufassenden Gebildes zu den Arterien und Venen des Septum aufzuklären. Die Untersuchung der arteriellen Gefäße ergibt keinen Zusammenhang mit dem Tumor, somit ist einleuchtend, daß die Geschwulst in das Stromgebiet der Vorhofsvenen eingeschaltet sein muß. Klare Verhältnisse über Beziehungen zu Septumvenen ergeben sich durch die Inspektion der Implantationsstelle. In diesem etwa $\frac{3}{4}$ qcm umfassenden Bezirk lassen sich zwei deutlich voneinander getrennte zarte Gefäßchen — Venchen des rechten Vorhofes — sondieren. Das eine derselben zieht sich ungefähr parallel zur unteren Kontur des Foramen ovale (Botalli) hin und verläuft direkt auf die Basis des Stieles zu. Dazu fast senkrecht, von oben nach unten ziehend, mit Wurzelgebiet in der hinteren Begrenzung des Foramen, findet sich eine zweite kürzere Vene vor. Sie zieht ebenfalls direkt auf die Basis der Geschwulst hin. Durch Sondieren mit einer feinen Haarborste lassen sich diese Gefäßchen in klarer Weise verfolgen. Beide haben unzweideutig ihren Inhalt in den Tumor entleert. Ihre Lage ist oberflächlich, subendokardial. Es lag nahe, nach einer dritten abführenden Vene zu suchen. Dies gelang erst auf Umwegen durch Sondieren dreier, äußerst feiner Venenmündungen im Sinus coronarius, an dessen oberem Rand, ungefähr 1 cm hinter der Valvula Thebesii versteckt. Die drei Öffnungen liegen in gleicher Linie, in der Längsrichtung des Gefäßes. Führt man die feine Sonde durch die mittlere dieser Öffnungen ein, so führt sie in der Richtung der Tumorbasis zu, und zwar an jene Stelle, wo die eben beschriebenen Venchen in den Stiel eindringen. Dieser blutführende Kanal ist nicht oberflächlich gelegen, sondern in die Vorhofsmuskulatur versenkt. Er zieht unter der Eustachischen Klappe hindurch. Die beiden anderen Öffnungen haben keine Beziehung zur Geschwulst. Ihr kurzes Lumen liegt in der Wand des Sinus coronarius. Die Blutentleerung ist im Sinne der aus der Coronarvene in den rechten Vorhof sich ergießenden Blutwelle vor sich gegangen.

Aus alledem ergibt sich: Zwei Venen des Septum atriorum rechterseits entleeren ihren Inhalt, statt wie zu erwarten wäre

direkt in den rechten Vorhof, in eine Geschwulst, um aus derselben austretend in ein einziges Gefäß vereint, das Blut in den Sinus coronarius zu ergießen. Umgekehrt erklärt sich aus diesem Befunde das Fehlen von Venenmündungen in der Kontur des eirunden Loches, und zugleich ergibt sich daraus ein sehr wichtiges Moment der Entstehung der Geschwulst. Hierauf komme ich später wieder zurück.

Gelingt es somit, den Tumor als dem venösen Stromgebiet angehörend zu bestimmen, so gewinnt dadurch die Annahme einer Venenveränderung im Sinne einer Ektasie schon viel an Wahrscheinlichkeit.

Zur Sicherung der Diagnose „kavernös variköse Geschwulst“ bedarf es vorerst einer genauen Begriffsbestimmung einerseits der Varicen, anderseits der echten Blutgefäßgeschwülste, der Angiome. Hier zeigt sich aber, wie kaum anderswo in der Geschwulstlehre, die Schwierigkeit einer sicheren Abgrenzung solcher Bildungen voneinander. Ich halte mich an die klassischen Definitionen von Virchow, der als Charakteristikum einer Blutgefäßgeschwulst eine Neubildung von Gefäßen bei gleichzeitiger Dilatation derselben und das Auftreten von Wucherungsvorgängen in der Gefäßwandung postuliert. Der Blutgefäßgeschwulst kommt in erster Linie die Fähigkeit sich zu vergrößern zu. Neben dieser Gruppe der „Angiome“ kennt Virchow Geschwülste — im weitesten Sinne des Wortes aufgefaßt —, die, ebenfalls von den Blutgefäßen ausgehend, durch bloße Dilatation, ohne Wandveränderungen zustande kommen können. Hierher gehören alle partiellen Ausdehnungen und Erweiterungen einzelner Blutkanäle — die Varicen und Aneurysmen. Eingehend weist Virchow darauf hin, daß die Grenze dieser Gruppen sehr oft verwischt sind, indem einerseits zu gewöhnlicher Angiektasie (Varice) sekundär Gefäßwandveränderungen hinzutreten können, andrerseits echte Blutgefäßgeschwülste ektasieren können, so daß sie ein „variköses“ Aussehen erhalten.

Besonders wichtig ist es — manchmal aber ganz unmöglich — nachzuweisen, was primär vorliegt und was als

sekundäre Veränderung anzusprechen ist. Ich möchte für meinen Fall eine Mittelstellung zwischen Varice und Angiom beanspruchen und als primären Ausgangspunkt eine Ektasie einer Vene bezeichnen und alle Veränderungen, welche der Bildung ein „angiomatöses“ Aussehen verleihen, als sekundär bezeichnen. Als Analogon zum vorliegenden Falle möchte ich ähnliche Prozesse, wie wir sie beispielsweise in Hämorrhoidalknoten oder in Varicen der Vena saphena finden können, Prozesse, welche solche Bildungen den echten Angiomen sehr nahe stellen, anführen.

Folgende Umstände sind nach meiner Ansicht entscheidend. Es ist angezeigt, zuerst die dem Stiel aufsitzende, ins Vorhofslumen weit vorragende, rundliche Partie der Geschwulst gesondert zu besprechen. Das zarte Häutchen, außen vom Endokard überzogen, zeigt im ganzen die Struktur einer verdünnten Venenwand. Endothelzellen außen wie innen sind ebenso wie die vorhandenen elastischen Elemente und Bindegewebsfasern durchaus von gleichem Aussehen wie in venösen Gefäßen. Die ins Innere der Hohlräume vorspringenden Septen sind in ihrem Verhalten bereits geschildert worden. Sie lassen nicht eigentliche für sich abgetrennte „Kavernen“ entstehen, vielmehr ist der Zusammenhang der verschiedenen Ausbuchtungen und Höhlen untereinander nicht zu verkennen. Selbst die, bei der Betrachtung des zweiten Schnittes beschriebene, abgegrenzte Lakune dürfte direkt mit dem großen Hohlraum in Verbindung gestanden haben, nicht durch eine enge Öffnung, sondern wohl durch breite Kommunikation, was aber bei den vielen Biegungen und selbst Drehungen, welchen eine ektasierte Gefäßpartie unterliegt, nicht immer sichtbar sein kann. Die mikroskopische Analyse ergibt in der Gefäßwand durchaus keine Anhaltspunkte für etwas echt „geschwulstmäßiges“. Weder Wucherungszustände noch Endothelveränderungen — was hin und wieder in Angiomen angetroffen wird — lassen sich finden. Liegt hierin schon ein Grund, die Bildung als eine in räumlichen Beziehungen ungewöhnlich veränderte, dilatierte Vene zu taxieren, so scheint mir auch folgender Umstand nicht weniger für diese Annahme zu sprechen. Ich meine das Vorhandensein der drei Kalkkonkremente.

Ohne allen Zweifel sind diese Körnchen die Folge einer Kalkinkrustation irgend eines Gerinnungszentrums, und zwar wie am nächsten liegt anzunehmen, das Resultat eines Blutgerinnungsprozesses. Die vielen Ausbiegungen des Gefäßes konnten zu einem solchen Vorgange alle Veranlassung geben. Es ist durchaus einleuchtend, daß die vielen Buchten und Winkel einesteils eine Stagnation des Blutes, andernteils abnorme Wirbelbildungen verursachen können, beides Momente, die zu einer Schädigung des Endothel führen können. Endothelläsionen aber bewirken Thrombose.

Die annähernd runde Form dieser stecknadelkopfgroßen Kalkkügelchen läßt vermuten, daß sie während ihrer Bildung in steter Bewegung gehalten waren. Diese war jedenfalls durch die Blutwelle, auch durch die beständige Zerrung des Tumors, nicht zum wenigsten auch durch die eigene Schwere beständig unterhalten worden. Diese drei Konkremente dürfen füglich als Venensteinchen — kleine Phlebolithen — gedeutet werden. Ähnliche Konkremente mögen auch in Angiomen beobachtet worden sein, gehören aber jedenfalls in einer echten Blutgefäßgeschwulst zu den größten Seltenheiten. Wie es mich dünkt deshalb, weil in einer wuchernden und sich vergrößernden Geschwulst — in der vielleicht auch dem Endothel eine besondere Widerstandskraft oder Regenerationsfähigkeit zukommt — am wenigsten der Ort ist, wo sich ein Prozeß, wie eine Kalkinkrustation, der Jahre lang dauern kann, abzuwickeln vermag. Dahingegen sind die Venen, insonderheit in pathologisch verändertem Zustand, als Phlebektasien, in erster Linie für solche Erscheinungen disponiert. Die Phlebolithen der Vena saphena oder der Hämorrhoidalknoten sind allzu bekannte Vorkommnisse.

Auch in der Tatsache, daß es bei der vorliegenden Geschwulst zu der Bildung eines Stieles gekommen ist, erblicke ich ein Moment, das gegen Angiom spricht.

Die auf ihrem Stiele deutlich abgegrenzte Prominenz beurkundet gewissermaßen ihre Benignität. Ohne anzunehmen, daß es sich gleich um eine maligne Geschwulst handeln sollte, scheint mir ein Neoplasma, dem die Fähigkeit selbständiger Vergrößerung zugesprochen wird, wie eben dem Angiom, nicht

für eine Stielbildung, wie sie in meinem Falle vorliegt, geeignet zu sein. In dem lockeren subendokardialen Bindegewebe — in diesem lag ja die Vene —, sowie in den intermuskulären Bindegewebsspalten, hätte eine sich aktiv vergrößernde Geschwulst, wenigstens anfangs, genügend Halt und Festigkeit. Sie würde eher in die Breite und Tiefe wachsen und anfangs erst im Niveau der Herzwand bleiben. Kaum würde man eine so umschriebene, oberflächliche Abhebung vorfinden.

Aus dem Vorhandensein eines Stiels ergibt sich des ferneren auch ein Hinweis darauf, daß wir es mit einer jahrelang bestehenden Bildung zu tun haben, was zudem durch die Anwesenheit mehrerer Phlebolithen gesichert wird. Ich halte dafür, daß die Stielbildung die Folge steter Bewegung und Zerrung des Tumors ist. Wie oben konstatiert wurde, liegt derselbe direkt im Einströmungsgebiet der unteren Hohlvene. Durch die in der Diastole ins Herz eindringende Blutwelle mußte der Tumor regelmäßig erschüttert worden sein. Die Eigenbewegung des — wie die Untersuchung klarlegt — unter der Implantationsstelle ziemlich muskulösen Vorhofes hat das ihre auch dazu beigetragen. Schließlich ist als weiteres, eine Stielbildung begünstigendes Moment die eigene Schwere des Tumors zu erwähnen. Diese darf füglich in Betracht gezogen werden, wenn man bedenkt, daß intra vitam die Geschwulst eine nahezu horizontale Lage innehatte. Dies läßt sich ohne weiteres unter Berücksichtigung neuester Untersuchung über Herztopographie, wonach das Orificium arteriosum des rechten Ventrikels fast senkrecht in der Medianebene gelegen ist, ableiten.

Ich glaube nicht irre zu gehen mit der Annahme, daß diese Prominenz aus dem Niveau des Endokards durch die eben beschriebenen Momente allmählich gewissermaßen herausgezogen worden ist. Das Einbiegen von Muskelzügen in die Anfangsteile des Stieles rechtfertigt diese Vermutung.

Weit schwieriger ist es, die histologischen Verhältnisse, wie wir sie im Stiele selbst finden, zu deuten. Wie ist die Bildung dieser Spalten und Lakunen zu erklären? Wie eingangs schon hervorgehoben, kommt dem Stiel ein eigener Typus, der eines aufgelockerten, schwammigen Gewebes zu

und dies erinnert sofort an Zustände, wie sie in Angiomen oder auch in stark kavernös veränderten Fibromen zu finden sind. Ließe sich in diesen Hohlräumen freie Lymphflüssigkeit nachweisen, so könnten die mit Endothel ausgekleideten gelockerten Partien anstandslos als oedematös gewordene, auseinandergedrängte Bindegewebsspalten interpretiert werden. Die kleinzellige Infiltration würde zum Bilde eines kavernösen Fibroms nur passen. Auch ein wichtiges ätiologisches Moment würde durchaus zutreffen. Ich meine den Umstand, daß der mit Blut angefüllte Tumor durch sein Gewicht und seine Erschütterung oft zur Abknickung und damit zur Erschwerung der Blutentleerung geführt haben muß, wodurch es zur Stagnation und Austritt von Flüssigkeit ins Gewebe kommen konnte.

Unzweifelhaft hat aber in diesen Hohlräumen des Stieles Blut zirkuliert. Dies läßt sich direkt nachweisen; auch deutet das eingeschlossene Kalkkonkrement auf einen Gerinnungsvorgang hin, der vor langer Zeit stattgefunden haben muß, und am wahrscheinlichsten von einem Blutcoagulum ausgegangen ist. Das Vorhandensein gewucherten Bindegewebes, hauptsächlich aber die kleinzellige Infiltration bewirken das Bild eines chronisch entzündlichen Prozesses. Diesem kommt an und für sich nichts charakteristisches zu, wodurch der Entscheid, ob Angiom oder Varix vorliegt, gegeben wäre. Sowohl in wachsenden Blutgefäßgeschwülsten als auch in typischen Phlebektasien — in welchen Stauungsvorgänge leicht einen chronisch entzündlichen Zustand unterhalten können — finden sich solche Verhältnisse vor. Es eröffnet sich also von neuem die Frage: liegt hier eine geschwulstmäßige Veränderung im Sinne eines Angiomes vor, oder genügt zur Erklärung die Annahme eines phlebektatischen Prozesses? Ich bin nicht imstande, diese Frage direkt zu beantworten. Durch die Deutung des vorliegenden Bildes aber als chronisch-entzündlicher Zustand eines mit mehreren Blutgefäßen durchsetzten Bindegewebes gelange ich zu folgender Erklärung, die mir befriedigend zu sein scheint.

Ich halte fest, daß die Stielbildung einen sekundären Vorgang darstellt. Die der Ektasie unterworfene Vene lag selbstredend anfangs subendokardial im normalen Niveau. Es liegt kein Grund zur Annahme vor, daß diese schwammigen Partien

des Stieles von vornherein vorhanden waren; das subendokardiale, auch das intermuskuläre Bindegewebe müßten sonst ähnliche Verhältnisse aufweisen. Diese Bindegewebszüge sind aber vollständig von normalem Aussehen. Vielmehr glaube ich, daß die kavernöse Partie des Stieles in ihrer Bildung zeitlich ganz mit der Entstehung des Stieles selbst zusammenfällt und an Intensität um so mehr zugenommen hat, je mehr sich dieser selbst entwickelte. Als Ursache dieses Prozesses beschuldige ich also die gleichen Momente wie für die Stielbildung, nämlich rein mechanische. Die beständige Erschütterung der Prominenz muß als chronisch einwirkender Reiz gedeutet werden. Als Reaktion hierauf ist die Entstehung chronisch entzündlicher Veränderungen — Bindegewebsbildung, kleinzellige Infiltration — durchaus verständlich. Auch die mehrfach vorhandenen Spalten und Buchten finden eine natürliche Erklärung, wenn man die Folgen eines solchen Zustandes würdigt. Jede entzündliche Reizung von Bindegewebe führt unter anfänglicher Vermehrung der Fibrillen zu einem Ausgange, der durch eine Schrumpfung, eine Verkürzung der veränderten Elemente gekennzeichnet ist. Einesteils dürfte durch diesen Prozeß der passiven Verlängerung des Stieles entgegengearbeitet worden sein, andrerseits konnten die drei in ihm enthaltenen zarten Gefäßchen — zwei zuführende, eine abführende Vene — in ihrem Verlaufe verändert worden sein, so daß sie als geschlängelte Blutkanäle den Stiel durchzogen. Durch diesen Vorgang allein schon wäre das Vorhandensein mehrerer Hohlräume zu erklären. Daß auf den beiden beschriebenen Schnitten ein Zusammenhang mit einer subendokardial gelegenen Vene nicht nachgewiesen werden kann, spricht nicht gegen eine solche Annahme. Nicht zum wenigsten mußten in den Bindegewebszügen selbst Veränderungen sich einstellen infolge Schrumpfung und Verkürzung der Fibrillen. Es zeigt sich, daß die kleinzellig infiltrierten Partien immer in unmittelbarer Nähe einer Lakune sich befinden, ja bisweilen eine solche fast ganz umschließen. Durch die Schrumpfung selbst sind diese Lakunen gebildet worden. Das Vorhandensein von normalem Endothel vermag nichts gegen eine solche Erklärung. Einesteils bildet es die Auskleidung der veränder-

ten Gefäßlumina und Lymphspalten — die sich ja normalerweise im Bindegewebe vorfinden —, anderenteils dürfte es in loco gebildet worden sein.

(Damit bekenne ich mich zu der Anschauung, daß Endothelzellen auch aus Bindegewebszellen entstehen können. Die „Mesenchym"natur der Bindegewebszellen, die eine Vielgestaltigkeit und eine große Anpassungsfähigkeit garantiert, schon physiologischerweise, läßt mir diese Auffassung als die richtige erscheinen.)

Im ganzen beanspruche ich zur Erklärung dieser eigenartigen histologischen Verhältnisse im Stiel, wodurch demselben ein durchaus eigenes Gepräge zukommt, einen Vorgang, wie ihn Rindfleisch „als kavernöse Metamorphose" für die Entstehung der Angiome überhaupt verantwortlich macht.

Wie schon gesagt, halte ich die kavernösen Veränderungen des Stieles, wie seine Entstehung überhaupt, für etwas Sekundäres, das durch mechanische Irritation zustande kommen mußte. Einen echten Geschwulstcharakter, wie es einem echten Angiome zukommt, kann ich diesen Hohlräumen nicht zusprechen. Damit scheint mir auch die Einwendung, es könne sich um eine angeborene kavernöse Gefäßgeschwulst handeln, zurückgewiesen werden zu können, ganz abgesehen davon, daß ein angeborenes Angiom sich während eines 55 jährigen Bestandes, an einer Stelle, die so vielen mechanischen Einwirkungen ausgesetzt ist wie das Septum atriorum, sicherlich mehr vergrößert haben müßte.

Ich beurteile also den vorliegenden Fall als eine variköskavernöse Geschwulst und will damit sagen, daß die dem Stiele aufsitzende Partie — eine ektasierte Vorhofsvene — das Primäre darstellt. Der Ausdruck „kavernös" ist nur als Hinweis auf ähnliche histologische Bilder, wie sie eben in echten Blutgefäßgeschwülsten getroffen werden, aufzufassen und bezieht sich auf die Veränderungen im Stiele.

Ehe ich auf die Besprechung der Ätiologie dieser Bildung eingehe, möchte ich einen zweiten ähnlichen Fall, der ebenfalls im pathologischen Institut in Zürich zur Beobachtung kam, beschreiben.

Fall 2.

Am 11. April 1905 verstarb im Kantonsspital Zürich der 57 Jahre alte Tagelöhner Jakob Aeberli. Die klinische Diagnose war wie folgt gestellt worden:

Starkes Oedem der rechten Hohlhand infolge von Infektion mit Milzbrandbazillen durch eine Schnittwunde. Hirnembolie und Gehirnblutung.

Bei der am folgenden Tage vorgenommenen Sektion ergaben sich außer vielfachen, die klinische Diagnose durchaus bestätigenden Befunden namentlich auch im Herzen interessante Veränderungen. Das Protokoll über die Herzsektion sei im einzelnen wiedergegeben:

Das ziemlich stark vergrößerte Herz ist schlaff, das subepikardiale Fettpolster vermehrt. In der Perikardialhöhle keine freie Flüssigkeit. Die Herzspitze wird vom linken Ventrikel gebildet. In der Umgebung des weit offenen Foramen ovale, an dessen oberem rechten Rande finden sich mehrere, blauschwärzliche, kirschkerngroße, gruppenförmig zusammenstehende, weiche Knötchen. Dieselben sind mit einem glatten, spiegelnden Überzug versehen. Die Prominenzen lassen einen blauschwarzen Inhalt durchschimmern. Das Endokard des rechten Vorhofes ist mit einem feinen Belag versehen, speziell auch das eirunde Loch. Das hintere Segel der Tricuspidalis mit ganz feinen, eben noch erkennbaren stippchenartigen Wärzchen besetzt. Rechter Ventrikel weit, Wanddicke 5 mm. Beide linken Herzhöhlen weit. Auf dem großen Segel der Mitralis am Schließungsrand ein stecknadelknopfgroßes, weiches, graurotes Wärzchen, auf dem kleinen Segel ein weniger großes Knötchen, an das sich auf dem Schließungsrand ein 4 mm langes, 1 mm breites, flaches Geschwür anschließt. Wanddicke links 14 mm. Herzfleisch weich, ausgesprochen trübe. Die Aortenklappen tragen auf dem Schließungsrand feine, eben sichtbare, etwas durchsichtige Wärzchen. Ein solches auch noch im Anfangsteile der Aorta auf der Intima; ebenda noch zahlreiche weißlichgelbe Flecken. Linke Coronararterie mit mehreren gelblichen, fleckigen Partien; rechte ohne Besonderheiten.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

In Heilung begriffene Pustula maligna anthracis in der rechten Hohlhand. Oedem des Handrückens, Allgemeininfektion durch Milzbrand. Endokarditis septica der Mitralis und Tricuspidalis sowie der Aortenklappen und des Wandendokards im rechten Vorhofe. Ebenda mehrere rätselhafte kirschkerngroße, tumorartige, weiche, glänzende Vorwölbungen. Akute Dilatation des Herzens. Emphysema pulmonum. Pleuritis fibrosa adhaesiva dextra. Thrombose der rechten Arteria fossae Sylvii mit kapillären Blutungen im rechten Linsenkern, sowie im hinteren Schenkel der rechten Capsula interna.

Starke Blutung in den weichen Hirnhäuten. Parenchymatöse Degeneration der inneren Organe; septischer Milztumor.

Zum Studium der endokarditischen Veränderungen am Vorhofsseptum und den Klappen waren bald nach der Sektion Präparate angefertigt worden. In verschiedenen Schnitten sind auch die eigenartigen weichen, vorgewölbten Stellen getroffen. Die Präparate sind mir gütigst vom I. Assistenten am pathologischen Institut, Dr. Fabian, zur Verfügung gestellt worden. Sie bieten ein überraschendes Bild und geben nachträglich Aufklärung über die Natur dieser rätselhaften Bildungen am Septum. Es muß indessen bemerkt werden, daß eine spezielle

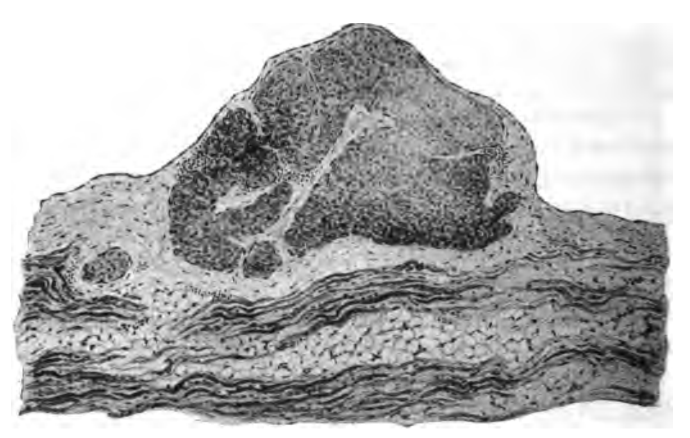


Fig. 3.

Untersuchung auf den Verlauf der Septumvenen bei der Sektion nicht vorgenommen worden ist, eine solche ist nachträglich auch nicht mehr möglich. Es ist fraglich, ob die einzelnen Prominenzen unter sich kommuniziert haben, ob sie sich auf Druck verändert haben — im Sinne einer Entleerung — oder nicht. Dessenungeachtet soll der vorliegende Fall eingehend gewürdigt werden.

Ich lege der mikroskopischen Beschreibung ein mit Alaunkarmin gefärbtes Präparat zugrunde. Die Textfig. 3 möge den Befund veranschaulichen. Der Schnitt ist senkrecht zur Vorhofswandung angelegt und geht durch die Kuppe einer Prominenz.

Schon schwache Vergrößerung genügt, um folgendes zu konstatieren:

Die Vorhofsmuskulatur zeigt normalen Verlauf. Die einzelnen Bündel sind durch schmale Streifen fetthaltigen Bindegewebes voneinander getrennt. Auf dieser Muskulatur erhebt sich, von den obersten Schichten derselben bloß durch eine schmale Bindegewebszone getrennt, ein dunkles, tumorartiges Gebilde. Seine breite, flache Basis steht etwas unter dem Niveau des Endokards. Seine Form ist die einer Halbkugel; die Kuppe des Tumors überragt das Septumniveau um etwa 2 mm. Zu beiden Seiten zieht sich das Endokard in ungestörter Kontinuität auf die Prominenz hinüber und überkleidet dieselbe ganz. Die subendokardiale bindegewebig-elastische Lamelle spaltet sich am Fuße des Tumors gewissermaßen in zwei Blätter. Das obere, sehr dünn und zart, gleitet über die ganze Geschwulst hinweg. Bindegewebsfasern und wenig stark lichtbrechende elastische Elemente sind nachweisbar. Das andere viel dickere Blatt ist lediglich bindegewebig, zieht unter dem Tumor hindurch; es trennt denselben von der Muskellage. Fast die ganze Geschwulst ist von einer rotbraunen Masse eingenommen, die sich als geronnenes Blut zu erkennen gibt. Bei stärkerer Vergrößerung wird es klar, daß diese Blutherde sich in einem abgeschlossenen Raume befinden. Die nach der Vorhofshöhle zu gelegene Wand desselben trägt auf ihrer Konvexität die oben beschriebene, wohlerhaltene Endokardendothelschicht. Auf der Innenseite, den blutigen Partien zugekehrt, ist ebenfalls eine Endotheltapete vorhanden. Diese zieht in klarer Weise über alle ins Lumen des Cavums vorspringenden Scheidewände hinweg. In den zarten Septen — es sind auf dem vorliegenden Schnitte drei bis vier vorhanden — lassen sich spärliche Bindegewebsfasern erkennen, aber keine elastischen Fasern.

Auch in diesem Falle haben wir es mit einem teilweise mit Blut solide ausgefüllten, eigentlich aber hohlen, kavernösen Gebilde zu tun. Wie eben hervorgehoben wurde, teilen mehrere vorspringende Septen den Tumor in einzelne Buchten. Nicht daß dadurch viele in sich abgeschlossene Kammern entstünden, vielmehr so, daß ein Hauptraum verschiedene Nischen und Mulden aufweist. Alle diese Vertiefungen tragen Endothel, in allen befindet sich die rotbraune Masse. Bloß an drei Stellen sind isolierte Hohlräume zu finden. Der eine davon liegt etwas abseits vom Tumor und muß als Gefäßchen gedeutet werden, die andern, rundlichen und doch leicht gebuchteten Hohlräume befinden sich nahe der großen Kaverne. Vermutlich stehen sie mit derselben in direktem Zusammenhang. Über den Inhalt des Tumors besteht kein Zweifel, die starke Vergrößerung läßt zusammengeklebte Erythrocyten und spärlich weiße Blutkörperchen erkennen. Kalkinkrustation fehlt. Mit Elastin oder nach der Weigertschen Methode auf Fibrin gefärbte Schnitte stehen

nicht zur Verfügung. Immerhin gibt das vorliegende, mit Alaunkarmin tingierte Präparat genügenden Aufschluß, der zu einer Diagnose berechtigen muß.

Ohne allen Zweifel liegt auch hier eine Veränderung an Gefäßen vor. Für die Annahme, daß es sich um einen pathologischen Zustand eines venösen Gefäßes handelt, ist einesteils der oberflächliche, subendokardiale Sitz, andernteils die Lage der Geschwulst im rechten Vorhof überhaupt ausschlaggebend. Auch der histologische Bau der Wandungen läßt die charakteristische Struktur einer Arterie vermissen und berechtigt auch zum Ausschluß einer echten — „geschwulstmäßigen" — Gefäßveränderung. Die Wandstruktur —, keine Hyperplasien, keine Endothelveränderungen — nicht zum mindesten auch die Tatsache, daß ein Haupthohlraum mit Unterabteilungen, nicht aber mehrfache selbständige Hohlräume, so wie sie einer echten Blutgefäßgeschwulst zukommen, vorliegt, lassen die Deutung dieser Geschwulst als ein „Angiom" ausschließen. Vielmehr halte ich dafür, daß auch in diesem Falle eine variköskavernöse Veränderung eines Vorhofsscheidewandgefäßes — es kann bei der oberflächlichen Lage nur eine Vene sein — vorliegt; eine Phlebektasie. Daß es sich bei den gegebenen engen Raumverhältnissen, zwischen soliden Muskelschichten einerseits und bindegewebig-elastischer Lamelle anderseits, nicht um eine einfache Dilatation handeln kann, ist meiner Ansicht nach selbstverständlich. Es mußte zu Windungen und Verklebungen der Gefäßwände kommen, ein gebuchtetes sinuöses Lumen mußte die Folge sein. Das Wort „kavernös" soll diese Verhältnisse ausdrücken.

Ich will nun daran gehen, die ätiologischen Momente, die zu solchen Bildungen führen können, erst im allgemeinen zu besprechen, um sodann meine eigenen Fälle diesbezüglich abzugrenzen. Sollte sich nicht eine Erklärung finden lassen dafür, daß diese Phebektasien beide in der Umgrenzung des Foramen ovale liegen?

Es liegt nahe, zur Deutung eines solchen abnormen Verhaltens von Venen, den Ursprung, Verlauf und die Mündung der normalerweise am Vorhofseptum rechterseits vorkommenden

Venae minimae zu studieren. Zahn war der Erste, der im Jahre 1891 diesbezügliche Untersuchungen unternahm, nachdem er — wie im Anhang später ersichtlich sein wird — mehrere solcher Fälle von Venenektasien beobachtet hatte.

Zahn fand als Regel, daß auf der rechten Seite der Scheidewand, etwas hinter dem Foramen ovale, eine oder mehrere, ganz oberflächlich verlaufende Venen sich befinden. Diese entleeren ihren Inhalt durch eine im Vergleich zum Sammelgebiet verhältnismäßig enge Öffnung, welche zumeist am hintern Rand der Fossa ovalis, seltener mehr nach hinten und nach unten zu, äußerst selten linkerseits, die Vorhofsscheidewand durchsetzend, gelegen ist. In unmittelbare Nähe dieser Mündungsstellen verlegt nun Zahn den Entstehungspunkt seiner Ektasien und führt als auslösende resp. begünstigende Momente solcher Ektasien folgendes an: In erster Linie ist der durchweg oberflächlichen Lage, ebenso dem oft stark ausgesprochenen sinuösen Verlaufe eine disponierende Rolle zuzuschreiben. Kommt es durch irgend einen Prozeß zu Verlegung und Verengerung einer solchen Venenmündung, so ist der Anstoß zu einer Ektasie gegeben; das dünne, oberflächlich gelegene, in den meisten Fällen geschlängelte Gefäß wird sich erweitern müssen. Als Momente, die einen solchen Vorgang zur Folge haben können, beschuldigt Zahn an erster Stelle endokarditische Prozesse am Septum, was nach seinen Beobachtungen im Anschluß an Tricuspidalinsuffizienz häufig zu finden ist, sodann auch das Auftreten von Gerinnungsvorgängen, die Thrombose an den Venenmündungen. Nicht minder wichtig sind anatomisch mechanische Momente. Ungleich wirkender Muskeldruck auf das zarte venöse Gefäß kann zu Druckschwankungen und damit zu einseitiger Belastung der Wand Veranlassung geben. Die Folge ist eine Dehnung der zarten Wand und des weitern — wenn der Zustand anhält — eine bleibende Veränderung, eine mehr oder weniger ausgesprochene Ektasie. Auch der Zugwirkung schreibt Zahn eine Rolle bei. Kommt es nämlich bei Stauungszuständen im rechten Vorhof zur Ausbeugung des Septum nach links hinüber, was eine Dehnung des Gefäßes und eine Lockerung der Wandelemente desselben zur Folge haben kann, so soll auch dadurch eine gewisse Disposition zur Ektasie gegeben sein.

All diesen Momenten ist eine große Bedeutung beizumessen. Schon jedes an und für sich allein ist imstande, abnorme Circulationsverhältnisse in einer zarten Vene herbeizuführen, um so mehr wird eine solche Wirkung zu erwarten sein, wenn, was jedenfalls angenommen werden darf, mehrere solcher Ursachen gleichzeitig tätig sind.

Die anatomische Lagerung der Gefäße, ihr Verlauf, ob absteigend oder aufsteigend, ist natürlicherweise von der größten Bedeutung. Rindfleisch wies bei der Erklärung seines Falles

von Phlebektasie im Jahre 1892 zuerst darauf hin und gab seine Untersuchungen über die Topographie der Septumgefäße bekannt. Nach Rindfleisch werden die Gefäßvenen am besten in zwei Gruppen eingeteilt. Einmal Venen, die von hinten nach vorne verlaufend, ihren Inhalt meist direkt in die Vena magna cordis entleeren. Diese Gefäßgruppe ist ungefähr an die Topographie der embryogenetisch getrennten vorderen muskulären Hälfte des Septum gebunden. (Septum atriorum musculare. Henle.) Ferner Venen, die in der hintern Hälfte (Septum atriorum membranaceum) gelegen, meist in der vertikalen Achse des Herzens verlaufen. Schließlich solche Gefäße, auch mit Lage im hintern Halbkreis des Foramen ovale, die aber direkt von vorne nach hinten ziehen, annähernd also einen horizontalen Verlauf haben. Speziell mit diesen Blutbahnen bringt Rindfleisch die beobachteten Fälle von varikösen Veränderungen in Beziehung.

Auch mir lag es daran, durch Untersuchung einer möglichst großen Anzahl von Herzen über die Topographie der Scheidewandgefäße ins klare zu kommen; insonderheit interessierte mich die Feststellung, wie oft ein aufsteigender Verlauf dieser zarten Venchen — ein Zustand der zu Ektasie von vornherein disponieren muß — zu finden sei. Gewöhnlich konnte ich (an den 50 untersuchten Präparaten) ein oder zwei, aber auch bisweilen vier und fünf Venenmündungen im Bereich des eirunden Loches nachweisen. Die Gefäße sind im allgemeinen von kurzem Verlauf. Die Sonde oder besser eine Haarborste dringt höchstens auf 1 — 1½ cm ins Lumen vor. Oft ist, worauf wie erwähnt Zahn schon hingewiesen hat, ein sinuöser Verlauf auffallend. (Beim Sondieren muß man sich hüten, nicht etwa taschenförmige Buchten, die durch Endokardduplikaturen zustande kommen — solche müssen als regelmäßige Befunde gelten — für Gefäßspalten zu halten. Vor Verwechslung schützt am besten das Eröffnen mit der Schere, wobei Gefäße durch ihre Verzweigung nach dem Wurzelgebiet hin erkennbar sind; auch läßt sich selbst nach ausgiebigem Reinigen des Präparates in fließendem Wasser aus Gefäßen gewöhnlich noch etwas Blut ausdrücken, nicht aber aus Duplikaturen.)

Die Septumvenen liegen sehr oberflächlich, endokardial; ein feineres Wurzelgebiet, etwa aus den bindegewebigen Spalten des Myokards sich sammelnd, nachzuweisen, gelingt nicht makroskopisch.

Was nun speziell die Lage dieser Venae minimae — die sich in allen Hand- und Lehrbüchern der Anatomie (Krause, Hyrtl, Gegenbaur, Spalteholz) als gewohnte Vorkommnisse verzeichnet finden, über deren Topographie aber im speziellen nichts erwähnt wird — betrifft, so kann ich folgendes feststellen.

(Ich halte mich an die durch die Entwicklungsgeschichte gegebene Topographie der Vorhofsscheidewand: Ein vorderer muskulöser Wulst nimmt in seinem hinteren halbmondförmigen Rand den entgegenwachsenden membranösen Teil auf; durch eine Verklebung kommt der Verschluß des Foramen ovale zustande. Mit „rechts“ bezeichne ich den muskulären, mit „links“ den membranösen Septumteil. Als Kontur des Foramen ovale bezeichne ich eine rechts vom Limbus Vieussenii gebildete, $1\frac{1}{2}$—2 cm breite Zone.)

In 48 von 50 Fällen waren Venae mimae zu finden, und zwar fast ebenso häufig rechts wie links. In der überwiegenden Mehrzahl hatten die Venchen einen aufsteigenden Verlauf (in den 48 Fällen 51 gegen 21 mal).[1]) Bloß zweimal fand ich (2:72) Venchen mit einem horizontalen Verlaufe und diesen jedesmal, entgegen der Ansicht von Rindfleisch, nicht in den seitlichen Partien links oder rechts, vielmehr immer in der oberen oder unteren Kontur. Ein solcher Gefäßverlauf kann für die Blutentleerung nur indifferent sein, nicht aber eine aufsteigende Gefäßrichtung, wo natürlicherweise das Moment einer Stauung resp. die Schwere der Blutsäule stets in Betracht kommt. Wie ersichtlich (21:51) treten Gefäßchen mit absteigendem Verlaufe an Häufigkeit zurück. In solchem Falle muß schon aus rein physikalischen Gründen eine erleichterte Entleerung stattfinden.

Diese über 50 Fälle sich erstreckenden Untersuchungen können nur im allgemeinen ein Bild von der Zahl und Topo-

[1]) Es fanden sich in den 48 Fällen gewöhnlich zwei oder drei, selten vier oder fünf Gefäßchen vor, im ganzen 72.

graphie der Septumgefäße geben; im einzelnen liegen fast immer Abweichungen vor. Dies darf nicht überraschen, wenn man bedenkt, daß eine Stelle wie das Septum atriorum, wo so vielfache Faltenbildungen und Verschiebungen stattfinden müssen, am geeignetsten ist, den zarten Gefäßen eine — wenn ich mich so ausdrücken darf — willkürliche Richtung zu geben. Durchaus plausibel erscheint auch die Annahme, daß in bezug auf ihre Funktion primär normal angelegte Venchen, sekundär eine Verschiebung und damit eine Verlagerung oder Abknickung, sogar vielleicht eine Verlegung ihrer Öffnung erfahren, wodurch es zu Veränderungen im Gefäß selbst kommen muß. Es leuchtet am meisten ein, daß ein solcher Vorgang am ehesten während des intrauterinen Lebens stattfinden könnte. Nicht zum wenigsten aber auch zu späteren Zeiten, gelegentlich des verzögerten Verschlusses des Foramen ovale. Daß tatsächlich ziemlich oft eine solche verspätete Verwachsung statthat, geht aus den Untersuchungen von Verwaeck, wonach das Offenbleiben des Foramen ovale bei Individuen bis zum Alter von einem Jahre in 50% der Fälle, bei Erwachsenen dagegen aber bloß noch in 25% angetroffen wird, genügend hervor. Sollte ein solcher Prozeß sich während des intrauterinen Lebens abgewickelt haben, so dürfte man füglich von einer angeborenen Mißbildung eines Gefäßes sprechen, in gewissem Sinne von einem fissuralen Angiom, wobei ich aber diesmal in den Begriff Angiom auch die nicht geschwulstmäßigen Phlebektasien einschließen will. Hier will ich noch bemerken, daß es mir nicht gelungen ist, einen Fall ausfindig zu machen, in dem eine Vorhofsvene ihren Inhalt — die Vorhofsscheidewand durchsetzend — in den linken Vorhof ergießt. Hyrtl (Handbuch der Anatomie) erwähnt solche Vorkommnisse, offenbar sind sie selten.

Wie steht es nun mit der Ätiologie in den beiden vorliegenden Fällen?

Betrachten wir zuerst Fall 1. Die Bildung ist zweifelsohne sehr alt; die dafür sprechenden Momente habe ich früher hervorgehoben, auch die echte, „angiomatöse“ Natur dieser Bildung als unwahrscheinlich ausgeschlossen. Ob es sich um eine angeborene Venenektasie, sowie ich es eben auseinandergesetzt habe, handelt, ist nachträglich nicht zu entscheiden,

diese Vermutung ist indessen nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

Die bei der Sektion vorgefundene Endocarditis retrahens verrucosa kann in ätiologischer Hinsicht — im Sinne Zahns — nicht beschuldigt werden. Im rechten Vorhof sowie an der Tricuspidalis zeigte sich normales Endokard. Auch im Sinus coronarius — ich hebe dies ausdrücklich hervor — fand sich eine normale Intima. Möglicherweise kann es sich um eine ganz lokale endokarditische Reizung einer Venenmündung gehandelt haben, wodurch es zu einer Verklebung der Venenöffnung gekommen wäre. Sicherlich können die vielen rauhen Stellen des Septum durch abnorme Bildung von Blutwirbeln eine Endothelläsion erfahren, die des weiteren zu ganz lokalen endokarditischen Prozessen Veranlassung geben kann. Hart weist in seiner Arbeit „Über Scheidewanddefekte des Herzens" besonders darauf hin. Auch Mikroorganismen, die sich in einer rauhen Stelle des Septum gefangen, könnten sich auf dem Wege der Entzündung oder durch Veranlassung zur Thrombose durch Endothelläsion, einen Venenverschluß herbeigeführt haben. Schließlich könnte auch die perniciöse Anämie beschuldigt werden, insofern nämlich, als sie zu thrombotischen Vorgängen disponieren kann. Indes halte ich die Entstehung der Ektasie als Folge eines Gerinnungsvorganges im Anschluß an die perniciöse Anämie für am wenigsten zutreffend, schon deshalb, weil laut Krankengeschichte diese Blutanomalie erst in den letzten Jahren manifest geworden war. Die Neubildung aber ist sicherlich viel älter.

Soweit wäre ich zur Erklärung der Entstehungsursachen lediglich auf Vermutungen angewiesen.

Es war mir deshalb sehr angenehm, daß ich bei wiederholter Untersuchung des ganzen Herzpräparates in bezug auf die Gefäßversorgung der Vorhofsscheidewand, die vorliegenden Vascularisationsverhältnisse als abweichend erkennen mußte. Wie vorher schon erwähnt, konnte ich unter 50 Fällen dreimal das Fehlen von Venenmündungen in der linken und unteren Kontur des Foramen ovale feststellen. Eine dieser Beobachtungen bezieht sich auf den hier beschriebenen ersten Fall. Beidemal zeigte es sich, daß die venöse Blutversorgung

der linken und unteren Begrenzung des eirunden Loches durch ein Gefäß geleistet wurde, das seinen Inhalt nicht in den Vorhof selbst, wohl aber nach längerem Verlaufe, unter der Valvula Eustachii durchtretend, in den Sinus coronarius ergoß.

Ich lege diesen, offenbar abweichenden Verhältnissen eine besondere Wichtigkeit bei und glaube hiermit für den vorliegenden Fall ein ätiologisch bedeutsames Moment gefunden zu haben. Folgende Erklärung scheint mir befriedigend. Wie eingangs geschildert, entleeren zwei zarte Venen ihren Inhalt in den Tumor, das dritte blutableitende Gefäß zieht gegen den Sinus coronarius, oder besser gesagt: der Tumor liegt in einem Gefäßtractus, welcher die sonst von eigenen, sich in den Vorhof ergießenden Venchen des membranösen Septumteiles erfüllte Aufgabe übernimmt, sich aber nicht in den rechten Vorhof, wohl aber — ungewohnter Weise — in die Herzkranzvene ergießt. Hier mündet sie als enge Öffnung in gewohnter Höhe mit zwei anderen Gefäßen (Venen). In Textfig. 4 sind diese drei Mündungen in ihrer Lage in der oberen Wölbung des Sinus coronarius wiedergegeben. Die mittlere, für den vorliegenden Fall allein in Betracht kommende Öffnung befindet sich etwa 1 cm hinter der Valvula Thebesii, welche sehr gut ausgebildet ist, verborgen. Die Sondierung der beiden benachbarten Öffnungen ergibt äußerst kleine Lumina, welche von ganz kurzem Verlaufe in der Längsrichtung des Sinus gelegen sind. Ihre Entleerung muß leicht vonstatten gegangen sein; die ausfließende Blutwelle der Herzkranzvene kann dieselbe nur unterstützt haben. Durchaus ungünstig hingegen ist

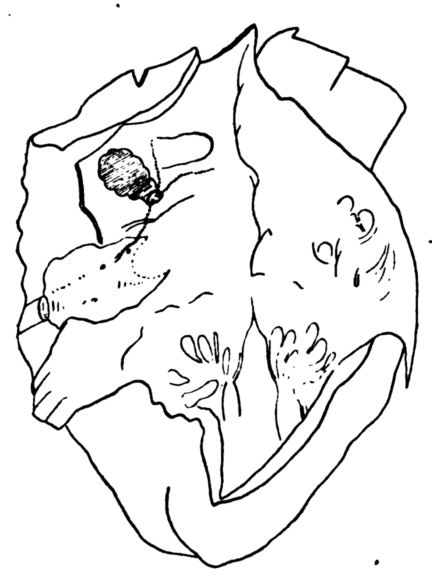


Fig. 4.

in funktioneller Hinsicht die mittlere Öffnung gelegen. Sie stellt den Ausflußpunkt eines Gefäßes dar, das unter stumpfem Winkel seinen Inhalt in ein Sammelgefäß entleert. Die Bewegungen der beiden Blutwellen sind in diesem Falle nicht gleichsinnig, wohl aber etwas gegeneinander gerichtet. Dadurch ist aber ein Moment der Ausflußerschwerung, die bis zur Stauung führen kann, gegeben, was, trotzdem das obere Gefäß im ganzen eine absteigende Richtung hat, gewiß nicht zu unterschätzen ist.

Dies scheint mir ein wichtiger Punkt zu sein zur Erklärung der Genese des beschriebenen Tumor. Daß sich die Ektasie gerade an der bezeichneten Stelle bilden mußte, ist mir des weitern auch klar. Leicht ergibt die Untersuchung, daß das den Tumor entleerende Gefäß sehr dünn ist und ein enges Lumen besitzt, ebenso eine enge Ausflußöffnung, im Vergleich zu den beiden in dasselbe sich ergießenden Wurzelvenen, welche sehr oberflächlich, subendokardial, gelegen sind. Ferner ergibt sich, daß dasselbe vom Tumor weg bis zur Ausmündung in die Vorhofswand eingebettet ist. Diese aber enthält an der betreffenden Stelle eine beträchtliche Anzahl von Muskelfasern, die zur Kontraktion des Vorhofes ein entsprechendes Stück Arbeit haben beitragen müssen. Unzweifelhaft wurde die Vene bei jeder Kontraktion dieser Muskelmasse zusammengepreßt, daraus resultiert aber — trotzdem das Gefäß einen absteigenden Verlauf nimmt, ein zweites Moment der Ausflußerschwerung. Die dem Muskeldruck nach unten ausweichende, gegen den Sinus coronarius ziehende Blutwelle findet ebenda einen größern Widerstand als nach oben zu, in der Richtung der oberflächlich gelegenen Venen.

Zwei Momente bilden also einen wenn noch so minimalen, aber dauernd anhaltenden, die Entleerung hemmenden Zustand, dessen Folgen unausbleiblich sind. Selbstredend muß sich eine Wirkung an derjenigen Stelle zuerst manifestieren, wo der geringste Widerstand herrscht. Dies ist begreiflicherweise eine bloß vom zarten Endokardendothel überkleidete Stelle und muß notwendigerweise an einem Punkt gelegen sein, der sich gleich nach, resp. vor der Vereinigung der beiden Wurzelvenchen findet, denn die supponierte rückläufige Blutwelle

findet hier einen kleineren Widerstand als weiter oben, wo sie sich, je länger je mehr, dem Kapillargebiet nähert. Das kurze Stückchen zwischen Vereinigung der zwei Wurzelgefäßchen und dem Punkt, wo die Einsenkung in die Vorhofswand statthat, ist das allein gegebene, — und eben an dieser Stelle befindet sich die variköse Erweiterung.

Das, wenn auch nur in mittlerem Grade vorhanden gewesene Emphysem beider Lungen bildete einen Umstand der Circulationserschwerung im Lungenkreislauf. Durch die Rückwirkung auf das Herz (rechte Hälfte) wurde dem Myokard eine vermehrte Aufgabe zugemutet. Dieses — wie die Sektion ergab — fettig metamorphosierte und braun atrophische Gewebe, — konnte derselben aber nicht gewachsen sein. Stauung im rechten Herzen, ebenso in den Herzkranzvenen mußte eintreten; all dies konnte nicht ohne Einfluß auf die Phlebektasie sein.

Als ätiologisches Moment ziehe ich somit anatomisch-physikalische Verhältnisse in Betracht. Sie scheinen mir von großem Belang zu sein. Auf alle Fälle liegt darin ein wichtiger, wenn nicht für die Entstehung, so doch für die Ausbildung und Vergrößerung dieser Venenanomalie ins Gewicht fallender Umstand. Es ist immer noch erlaubt und leider auch noch notwendig, ein besonderes „pathologisches Moment“ zu suchen, denn ich könnte zum mindesten nicht erklären, warum nicht in den zwei anderen Fällen gleicher, abweichender Septumvascularisation, die ich beobachtet habe, eine ähnliche Bildung aufgetreten ist. Dieses können wir in der Annahme einer angeborenen Anlage oder auch in einer besonderen Prädisposition der Venenwand — wobei dieselbe auf abweichende physikalische Verhältnisse im Blutkreislauf besonders leicht pathologisch reagieren mußte — finden. Die Frage, ob diese Prädisposition durch eine abnorme Beschaffenheit — Nachgiebigkeit — der Gefäßwandelemente beruht, oder auf Rechnung eines abnormen Nerventonus, also auf eine nervöse Störung zurückzuführen ist, wage ich nicht zu entscheiden. Letzteres hält Kashimura durch seine Untersuchungen über die Entstehungsursachen der Varicen der Vena saphena für nachgewiesen (dieses Archiv, Bd. 179). Bezüglich der Frage nach einer

kongenitalen Entstehung habe ich meine Ansicht schon geäußert.

Ungleich schwieriger als für den eben beschriebenen Fall ist es, für Fall 2 eine Erklärung zu geben. Hier liegen bloß einige mikroskopische Schnitte vor, die wohl den histologischen Charakter der Bildung erkennen lassen, über die ätiologischen Verhältnisse dagegen keine Schlüsse erlauben. Untersuchungen über die Gefäßtopographie am Septum waren in diesem Falle nicht angestellt worden. Diese ebenfalls im Bereich des Foramen ovale gelegenen kirschkerngroßen Vorwölbungen dürften am ehesten im Bereiche einer aufsteigenden Vene liegen; diese finden sich im muskulären Septumabschnitt ebenso häufig als wie im membranösen.

Die durch die Sektion festgestellte Myokarditis sowie das beiderseitige Lungenemphysem können als begünstigende Momente, wenn nicht für die Entstehung selbst, so doch für die Vergrößerung dieser Prominenzen verantwortlich gemacht werden. Die akuten septischen Entzündungen der Vorhofsintima, obschon sie in ausgedehnter Weise auch das Endokard der Scheidewand ergriffen hatten, stehen jedenfalls nicht als ursächliches Moment zur Entstehung der Ektasie da. Eine Endokarditis, die laut Krankengeschichte nur einige Tage gedauert hat, kann nicht, selbst alle günstigen Bedingungen zugestanden, in so kurzer Zeit solche Gefäßveränderungen verursachen. Ich glaube vielmehr, daß auch in diesem Falle die Phlebektasien jahrelangen Bestand haben.

Bei der Durchsicht der Literatur ergibt sich, daß solche Bildungen, wie ich sie hier beschrieben habe, zu den Seltenheiten gehören. Bloß achtmal fand ich solche Beobachtungen verzeichnet. Sie liegen zeitlich relativ weit zurück. 1861 wies Wagner zuerst auf das Vorkommen solcher Venenanomalien hin. Um die Grundlage einer vergleichenden Betrachtung zu gewinnen, stelle ich alle Fälle kurz zusammen.

Fall 1. (Beobachtung von Wagner 1861) (zitiert von Boström, Archiv für klinische Medizin, Bd. 55, 1895). „Am hinteren Rande des Foramen ovale (Foramen Botalli) fand sich auf der rechten Vorhofseite

eine Reihe unter sich zusammenhängender, fast erbsengroßer „Varicen“. Diese waren durch enge Gänge miteinander in Verbindung. Als Inhalt lagen flüssiges Blut und ein halb liniengroßer, steinharter Körper vor. Mit der großen Coronarvene war kein Zusammenhang zu konstatieren. Diese Beobachtung ist an der Leiche eines 59jährigen Mannes, der an chronischer Lungentuberkulose gestorben war, gemacht.

Fall 2. Beobachtung von Zahn, ebenso die Fälle 3, 4 und 5 aus den Jahren 1881 und 1889. Zahn konstatierte am Herzen eines 75jährigen Mannes, bei dem sich ein hochgradiges Lungenemphysem vorfand, etwa 1 mm vom hinteren Rande des geschlossenen eirunden Loches entfernt, im rechten Vorhof einen eiförmigen „Varix“, dessen Länge 13 mm, dessen Breite 10 mm betrug. Die Farbe der Geschwulst wird als dunkelblau angegeben, die Konsistenz als prall elastisch geschildert. Auf Druck verkleinerte sich die Geschwulst in mäßigem Grade. Eine Verbindung mit einem Gefäß konnte nicht nachgewiesen werden.

Fall 3. Zahn. Bei einem 67jährigen Manne, der an Herzhypertrophie, chronischer Endarteriitis usw. gestorben war, außerdem noch multiple kleine Hautangiome zeigte, ergab die Untersuchung des Septum atriorum rechterseits 1 cm hinter dem hintern Rand des Foramen Botalli „kleine Phlebektasien“. Diese ließen sich auf Druck auf die linke Seite der Scheidewand füllen. Sie prominierten als drei stecknadelkopfgroße, ungefähr 3,5 mm im Durchmesser haltende, um etwa 2,5 mm die Innenfläche überragende Knötchen. Ein dünner Endokardialüberzug war vorhanden. Untereinander standen sie in Kommunikation. Auf Druck entleert sich am hinteren Rande des Foramen ovale aus einer feinen Öffnung etwas Blut. Diese abführende Vene hatte einen nach unten und vorne gerichteten Verlauf.

Fall 4. Ebenfalls von Zahn. Bei einer an Bronchopneumonie verstorbenen Frau, am hintern Rand der Membrana foveae ovalis im rechten Vorhof eine, das Endokardniveau um 3 mm überragende, rundliche Blase von 5 mm Querdurchmesser. Sie ist mit Blut gefüllt und läßt sich durch eine sehr enge Gefäßöffnung, die 2 mm hinter derselben gelegen ist, langsam ausdrücken.

Fall 5. Weiter berichtet Zahn über folgende Beobachtung: 62jährige Frau. Im rechten Vorhof an typischer Stelle hinter dem Foramen ovale drei kleine, über hirsekorngroße „Varicen“. Wand derselben sehr zart, Endokard normal. Auf Druck entleert sich Blut aus zwei von fünf kleinen Öffnungen auf der linken (!) Seite des Septum auf gleicher Höhe. Auf der rechten Vorhofseite war kein Blutausfluß zu konstatieren. Hier hatten also die Venchen das Septum durchbohrt.

Fall 6. Von Rindfleisch berichtet folgendermaßen (dieses Archiv 1892): Bei einer weiblichen Leiche lassen sich an dem hintern Halbkreis des eirunden Loches drei halbkugelige, 1,0 cm in das Vorhofslumen hineinragende „Varicen“ nachweisen. Die Prominenzen waren glatt, hanfkorn- bis kirschkerngroß. In einem dieser runden Säckchen war Blut, daneben

krümelige Massen von braungelber Farbe und ein pfefferkorngroßer „Phlebolith". Betont wird die auffallend glatte Wandung und ihre Durchsichtigkeit. Rindfleisch konnte unter diesen drei Höckerchen volle Kommunikation nachweisen, drei kleine Venchen, die fast senkrecht durch die Vorhofsmuskulatur hindurchtraten, führten zu denselben.

Fall 7. Boström beschreibt einen im Jahre 1874 beobachteten Fall von „Varix des linken Vorhofes" folgendermaßen (siehe Archiv für klinische Medizin, Bd. 55, 1895):

Am Septum, fast genau an dem unteren hinteren Rande des geschlossenen Foramen ovale, einer an hochgradigem Emphysem und fettiger Degeneration der Muskulatur des rechten Herzens verstorbenen, alten Frau ist ein ganz kurz und dünn gestielter, dunkelblaurot gefärbter, prallelastischer Körper von kugelrunder Gestalt und 13 mm Durchmesser haltend zu finden. Er läßt sich mit Leichtigkeit hin und her bewegen. Auf Druck ist keine Verkleinerung konstatierbar. Im Innern ein kleiner, rundlicher, harter Körper. Auf dem Schnitt quillt dunkelrotes Blut hervor, das gequollen ist, und es zeigt sich eine innen und außen vollkommen glatte Hülle, die den kaum 2 mm im Durchmesser besitzenden, harten, glatten Körper enthält. Diagnose: Varix mit Venenstein. Ein Zusammenhang des Tumors mit einem venösen Gefäße läßt sich nicht nachweisen, wenigstens nicht mit der Sonde; nur die Entleerung eines kleinen Tropfen Blutes aus dem abgerissenen Stiele deutet auf das Vorhandensein eines Blutgefäßes hin.

Fall 8. Ebenfalls von Boström, 1895. Im atrophischen Herzen eines älteren Individuums liegt am hinteren Umfang des ziemlich weit offenen Foramen Botalli rechterseits ein runder, dunkelblauer „Varix", der 5 mm Durchmesser hat und nicht gestielt ist. Eine beschränkte Beweglichkeit ist dennoch vorhanden. Die Hülle ist äußerst dünn, die Prominenz nicht ausdrückbar, dagegen füllt sich an ihrem oberen Pole ein vorher nicht bemerkbares Gefäß mit Blut, welches, den hinteren, oberen Rand des Foramen begleitend, eine Länge von kaum 1 cm hat. Inhalt des Varix: zum Teil flüssiges Blut, zum Teil eine krümelige Masse und ein kugelrunder, glatter, weißgrauer, harter Phlebolith, welcher etwa 2 mm Durchmesser besitzt.

Diese acht Fälle stellen die mir zugängliche Literatur über Phlebektasien der Herzvorhöfe dar. Boström erwähnt allerdings noch zwei weitere von Zahn gemachte diesbezügliche Beobachtungen. Da aber jegliche Beschreibung fehlt, und ich die Originalarbeiten von Zahn nicht finden konnte, muß ich auf eine Wiedergabe verzichten. Als

Fall 9 und Fall 10 will ich die selbstgemachten Beobachtungen bezeichnen.

Es scheint mir von großem Belang zu sein, auch den von Rau 1898 (dieses Archiv, 153) erhobenen Befund, den er

unter der Diagnose: kavernöses Angiom des rechten Herzvorhofes veröffentlichte, kurz wiederzugeben als

Fall 11. Rau entdeckte bei einem an chronischer Lungentuberkulose und chronisch parenchymatöser Nephritis verstorbenen, 57 Jahre alten Manne in dem normal großen, aber schlaffen Herzen im rechten Vorhof neben der Fossa ovalis und etwas lateral von derselben einen kleinkirschgroßen, kugeligen Tumor. Dieser saß breitbasig auf und war, mit zartem Endothel überkleidet, von dunkelblauer Farbe und stellenweise gelben Partien. Durch die Geschwulst waren wurmartige Gebilde durchzufühlen. Irgendeine Beziehung zum Gefäßsystem ließ sich nicht nachweisen. Inhalt: Blut und mehrere weiße, harte, sagokorngroße, von Endothelhäutchen überzogene Venensteinchen. Auf dem Schnitt präsentierte sich eine größere Höhle, die durch zarte Scheidewände in etwa zehn Unterabteilungen getrennt war. Diese Septen, ebenso ein zweiter kleinerer, selbständiger Hohlraum waren mit Endothel überzogen. Die Wand der Räume zeigte sich aus Bindegewebsfasern und elastischen Elementen zusammengesetzt. Diagnose: Cavernöses Angiom, von den tieferen Schichten des Endokards ausgegangen.

Besonders auffallend in dieser Reihe von Beobachtungen ist der charakteristische Sitz solcher Bildungen am Septum atriorum, in der Kontur des Foramen ovale, und zwar mit einer einzigen Ausnahme (3) stets rechterseits.

Irgendwelche Beziehungen zum Verschluß des Foramen ovale finden sich nirgends angegeben. In Fall 8, ebenso in meinem eigenen Fall 10, war die Membran nicht vollständig verschlossen. Daß möglicherweise die Verschiebungen und Faltenbildungen bei der Verwachsung des eirunden Loches die Venen zu einer Ektasie begünstigen können oder sogar ein direkt ätiologisches Moment abgeben, halte ich für sehr wahrscheinlich; darüber habe ich mich bereits geäußert. Diesbezügliche Angaben liegen von anderer Seite nicht vor.

Bloß einmal (10) befinden sich die Prominenzen in der vorderen Hälfte des Foramen ovale, speziell am oberen rechten Rand. Es geht aus dieser vereinzelt dastehenden Beobachtung hervor, daß auch die Venchen der muskulösen Septumhälfte, vielleicht infolge eines aufsteigenden Verlaufes, ektatisch werden können.

Dem Geschlechte scheint keine Rolle zugeschrieben werden zu müssen. Zu gleichen Teilen (5 : 5, ein Fall unbekannt) waren Männer und Frauen befallen. Das Alter, 55—75 Jahre,

spricht für die Benignität solcher Bildungen einesteils, gestattet aber auch andernteils die Annahme, daß solche „Varicen" in ihrer Entstehung und ihrer Ausbildung durch Altersveränderungen, wie chronische Myokarditis und chronisches Emphysem der Lungen, gefördert werden können.

Verschiedene Male wurde auf eine Veränderlichkeit der Geschwülstchen bei Druck geachtet. Zahn berichtet, daß in seinen vier Fällen (2, 3, 4, 5) eine deutliche Volumsänderung eintrat. In allen andern Fällen wurde entweder nicht darauf geachtet, oder es konnte tatsächlich nichts derartiges konstatiert werden.

Eigenartig ist bei 7 der Sitz der Prominenz auf der linken Seite des Septum und in Fall 3 eine geteilte Lage, zur Hälfte links und zur Hälfte rechts. Die Beobachtung von Zahn (5) bildet offenbar ein Mittelstadium, da sich merkwürdigerweise bei der rechterseits sitzenden Geschwulst das entleerende Gefäßchen nach links, die Vorhofsscheidewand durchbrechend, begeben hat.

Fast immer war ein Zusammenhang der meist in der Mehrzahl, Maximum 4, vorhandenen Geschwülstchen unter sich oder mit einer Septumvene klar ersichtlich.

Sechsmal wird das Vorhandensein von kleinen Venensteinchen vermerkt (1, 6, 7, 8, 11); ich fand in meinem Falle deren drei.

Außer mir (in Fall 9) konnte bloß Boström eine Stielbildung finden; diese scheint demnach nicht häufig zu sein.

Überblicken wir die Zusammenstellung in bezug auf die Todesursachen, so ist zu konstatieren: Sechsmal lagen Veränderungen in den Lungen vor, einmal bei gleichzeitiger chronischer Nephritis (11). Dreimal zeigten sich pathologische Zustände am Myo- und Endokard. Einmal hochgradige perniciöse Anämie. Daß diesen Umständen ein ätiologisches Moment zufällt, kann angenommen werden. Einerseits ergeben sich daraus wichtige Störungen im Circulationssystem — Änderungen des Blutdrucks —, deren Folgen sich an zarten Septumvenchen äußern können, anderseits ist auf dem Umwege einer Blutveränderung, die thrombotische Vorgänge erleichtern kann (Anämie, Nephritis, Tuberkulose), der Anstoß zu einer Venen-

veränderung durchaus denkbar. Wie weit das in den einzelnen Fällen zutreffend gewesen ist, vermag ich allerdings nicht zu entscheiden; für meine eigenen Fälle habe ich es versucht, diesen Forderungen gerecht zu werden.

Fall 3 und 11 verlangen noch eine gesonderte Besprechung.

Fall 3, Zahn. Es wird als nebensächlicher Befund bei der Sektion das Vorhandensein multipler kleiner Hautangiome erwähnt. Damit liegt der Verdacht auf der Hand, es könne sich um angeborene Hautgefäßveränderungen — um kongenitale Angiome — gehandelt haben, und die im Herzvorhof gelegene Geschwulst sei ebenfalls als angeborene Veränderung damit in Zusammenhang zu bringen. Nachträglich ist es natürlich unmöglich — besonders da Angaben über den histologischen Bau dieser Hautveränderungen fehlen —, dies klar zu entscheiden. Zwei Umstände scheinen indes dafür zu sprechen, daß es sich bloß um ein zufälliges Zusammentreffen dieser Bildungen handelt. Einmal ist die Vermutung nicht ohne weiteres abzuweisen, daß in diesem Falle multiple Hautangiome vorlagen, wie man sie als erworbene Anomalie bei Greisen hin und wieder antreffen kann. Ich meine die in Gestalt von blauen, unscharf begrenzten Flecken sich zeigenden Teleangiektasien der Haut, die als eine Folge von Circulationsstörungen, als einfache Gefäßerweiterungen im Bereiche des sklerosierenden Bindegewebes der Haut gedeutet werden. Solchen Bildungen kommt durchaus nicht der Charakter von etwas „Geschwulstmäßigem“ zu. Die Frage nach einer kongenitalen Entstehung würde demnach dahinfallen.

Andernteils gelang es Zahn speziell in diesem Falle, durch Injektion und Sondierung eine klare Kommunikation der drei stecknadelkopfgroßen Prominenzen unter sich und ferner mit einer in den Vorhof direkt mündenden Vene nachzuweisen. Des weiteren betont Zahn das normale Verhalten der Gefäßwand der ektasierten Vene sowie ihre äußerst zarte Beschaffenheit. Nach alledem dürfte die Selbständigkeit dieser Bildung als ektasierte Vene klar sein.

Fall 11, Rau. Rau gelangt bei seiner Beobachtung, die sich auf einen Tumor mit „charakteristischem“ Sitz am Foramen ovale bezieht, zur Diagnose: kavernöses Angiom. Der Beschreibung nach erinnert diese Geschwulst, in Anbetracht eben der Lage, auch der Größe und Form und des Inhaltes wegen, insonderheit auch dank der Beschaffenheit der Gefäßwand in vieler — ich möchte fast sagen, in jeder Beziehung an eine Phlebektasie. Hervorgehoben wird die Unabhängigkeit des Tumors von einer auf der äußeren Seite der Vorhofswand verlaufenden Verzweigung der Arteria coronaria dextra. Ein Zusammenhang mit den Venen des Septum zu vermuten, ist demgemäß sehr naheliegend; leider fehlen aber jegliche diesbezügliche Angaben. Die in der Umgebung der kleinkirschgroßen Prominenz durchfühlbaren „wurmartigen Gebilde“ könnten füglich

als sinuös verlaufende, ektasierte Venen gedeutet werden. Allerdings erhält der Tumor durch die Gegenwart mehrerer, mit Endothel ausgekleideter und durch Septen deutlich getrennter Räume den Typus eines kavernösen Gebildes. Damit kann aber nicht gesagt sein, daß das Primäre nicht in einer Ektasie der Vene bestanden hat. Der Ausdruck Angioma cavernosum scheint mir bloß die morphologischen Verhältnisse zu bezeichnen, eine wahre Geschwulstnatur dieser Bildung zuzuschreiben, halte ich kaum für zutreffend. Ich möchte für diesen Fall die Bezeichnung varikös-kavernöse Geschwulst vorziehen.

Der Vollständigkeit wegen sei auch noch des Befundes von Czapek gedacht. Es handelt sich um einen „Tumor cavernosus".

Fall Czapek. (Prager med. Wochenschrift, 1891, Bd. 40.) Am sehr stark vergrößerten Herzen eines 56 Jahre alten Mannes war das Perikard an der Herzspitze in einer Ausdehnung von etwa 6 cm^2 emporgehoben durch einen kavernösen Tumor, dessen Maschenräume mit dunkelrotem Blut gefüllt waren. Die tiefsten Partien der Geschwulst fanden sich zwischen Muskelbündel eingesenkt. Die Hohlräume waren mit Endothel ausgekleidet, die Septen aus faserigem Bindegewebe bestehend, zum Teil mit Fettzellen durchsetzt. Diagnose: „Kavernöser Tumor"; keine näheren Angaben.

Diese Darstellungen ergeben — allerdings unter Einräumung einer Modifikation der Diagnose im Falle Rau —, daß echte Blutgefäßgeschwülste am Vorhofsseptum noch nie zur Beobachtung gekommen sind und an den Ventrikeln offenbar zu den größten Seltenheiten gehören. Es liegt nur eine einzige diesbezügliche Beobachtung vor (Czapek).

Dagegen ist ersichtlich, daß den zarten Ektasien am Septum eine selbständige Stellung zugeschrieben werden muß. Sie können echte Geschwülste, „Angiome", vortäuschen.

Liegt hierin schon ein Grund, diesen varikös-kavernösen Gebilden ein besonderes Interesse entgegenzubringen, so verdienen sie dasselbe um so mehr, wenn man die Möglichkeit einer vollständigen Veränderung eines solchen „Pseudotumors" in Rechnung zieht.

Tritt nämlich in einer solchen Geschwulst ausgedehnte Thrombose ein, so daß alle Lumina solide ausgefüllt sind durch die geronnenen Massen, so kann ein Gebilde resultieren, das in toto als Thrombus zu imponieren vermag; dies natürlich

um so mehr, wenn sekundär Erweichung oder Verkalkung hinzutreten. Der vorhandene glatte Endothelüberzug kann nicht gegen ein Blutgerinnsel sprechen, ist es doch bekannt, daß an echten Thromben sich von den Seiten aus eine Endothelbekleidung über die ganze Kontur hinüberschieben kann (Baumgarten). Solche Verwechslungen zwischen echtem Thrombus einerseits und thrombosiertem Varix anderseits sind durchaus denkbar und gewiß auch schon vorgekommen. Boström wies als Erster auf eine solche Möglichkeit der Verkennung hin. Es gelang ihm auch, in 2 Fällen die wahre Natur einer, durchaus als Thrombus imponierenden, gestielten Bildung der Herzvorhofsscheidewand aufzuklären. Er fand beide Male — ein Tumor lag links, der andere rechts vom Septum — im Innern alle Charakteristika eines echten Thrombus in Organisation: Blutdetritus, Fibrinstränge, Pigmentschollen, Züge von Bindegewebe. Entscheidend war der Nachweis einer kontinuierlichen Endotheltapete auf bindegewebig-elastischer Lamelle, die ohne irgend eine Beziehung zum umschlossenen Inhalt stand, vielmehr überall scharf abgegrenzt war. Dahingegen finden wir in echten, der Organisation anheimgefallenen Blutgerinnseln zwischen einer etwa vorhandenen Bindegewebshülle und dem Inhalt innige Verwachsungen, — nur auf solche Weise kann hier die Organisation statthaben.

Boström geht so weit, daß er für alle in der Umgebung des Foramen ovale gefundenen polypösen Bildungen, wenn eine selbständige Membran nachzuweisen ist, eine solche Deutung beansprucht, selbst auch für alle diejenigen Fälle, wo die Herzpolypen auf der linken Seite des Septums gelegen sind — und dies trifft in der Mehrzahl zu. Daß tatsächlich Phlebektasien auch auf der linken Septumseite auftreten, wird am besten durch Fall 7 illustriert, ebenso durch den Fall 3.

Betrachte ich von diesem Gesichtspunkt aus meine eigenen Fälle, so muß ich hier noch einmal hervorheben, daß ich anfangs Schwierigkeiten hatte, auf eine klare Diagnose zu kommen.

Geronnene Blutmassen, Kalkkonkremente ließen mich lange an eigenartige Thrombusbildung denken. Erst der Nachweis einer netten Endothelbekleidung der Oberfläche auf selbständiger, ohne jede Beziehung zum thrombotischen Inhalt stehender, binde-

gewebig-elastischer Membran, ganz besonders auch der Nachweis verschiedener, endothelbekleideter Buchten führte mich ins Klare.

Varikös-kavernöse Gebilde — die Folgen einer Ektasie einer Septumvene — bilden eine interessante und selbständige Gruppe, die einesteils zu Verwechslung mit echten Blutgefäßgeschwülsten, den Angiomen, Veranlassung geben kann, andernteils bei der Beurteilung von Herzpolypen, den Thromben, differentialdiagnostisch eingehend gewürdigt werden muß.

Zum Schlusse bleibt mir noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ernst, für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für die gütige Überlassung der Präparate, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Thorel, Herzgeschwülste, in Lubarsch-Ostertag 1903, S. 901.
2. Czapek, Zur pathol. Anatomie der primären Herzgeschwülste. Prager med. Wochenschr., 1891, No. 39, 40.
3. Tedeschi, Herzgeschwülste. Prager med. Wochenschr., 1893.
4. Albers, Lipom des Herzens. Dieses Archiv, Bd. 10.
5. Albers, Atlas der pathol. Anatomie, Herzgeschwülste.
6. Virchow, Die krankhafte Geschwülste, 1863, Bd. II.
7. Leonhard, Myxome des Herzens, 1905. Dieses Archiv, 181.
8. Rau, Kavernöses Angiom des rechten Vorhofs. Dieses Archiv., 153.
9. Chiari, Entzündung in kavernösen Angiomen. Wiener klin. Wochenschrift, 1902, No. 14.
10. Merkel, Umwandlung von Leberkavernomen in fibromähnliche Knoten. Ziegers Beiträge, Bd. 36, 1904.
11. Lubarsch-Ostertag, Angiom, Jahrg. VI.
12. Hertz, Ältere Thrombusbildung im Herzen. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 37, 1885.
13. Boström, Thrombenähnliche Bildungen des Herzens. Archiv f. klin. Med., Bd. 55, 1895.
14. Zahn, 1. Ein Fall von Phlebektasie des Herzens. Dieses Archiv 115. 2. Ursachen der Varizenbildung. Dieses Archiv 169.
15. Rindfleisch, 1. Phlebektasie des rechten Vorhofs. Dieses Archiv 129.
16. Kashimura, Entstehung der Varizen der Vena saphena. Dieses Archiv 179.
18. Kaufmann, Lehrbuch der pathol. Anatomie.
19. Ribbert, Bau u. Genese d. Angiome. Dieses Archiv, Bd. 151.

20. Fuhrmann, Kasuistik der Neubildungen des Herzens. Dissertation Marburg, 1899; woselbst nähere Angabe über Literatur der Herzgeschwülste zu finden ist; ebenso in Czapek u. Tedeschi.
21. Henle, Handbuch der Anatomie, 1868.
22. Hyrtl, Handbuch der normalen Anatomie, 1881.
23. Hart, Carl, Defekte der Herzsepten. Dieses Archiv Bd. 180.
24. Baumgarten, Organisation des Thrombus. Leipzig 1877.
25. König-Hildebrand, Lehrbuch d. allgem. Chirurgie, 1905.
26. Lubarsch, Allgem. Pathologie.
27. Pawlowski, R., Über Herzthromben, gestielte Thromben oder wahre Polypen d. Herzens. Zeitschr. f. kl. Med., XXVI., 1894.

XXII.

Zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Ureterverdoppelung.

Von

Robert Meyer, Berlin.

(Hierzu Taf. XII.)

Die äußere Veranlassung zur Besprechung dieses Themas geben mir einige Fälle von Ureterverdoppelung, von denen ich 8 Fälle bei Foeten von 6—10 Lunarmonaten im Laufe eines Jahres an dem Material der Königlichen Universitätsfrauenklinik zu Berlin fand, für dessen Überlassung ich Herrn Geheimrat Olshausen und Herrn Geheimrat Ruge zu besonderem Danke verpflichtet bin. Ein Fall betraf ein 14jähriges Mädchen und wurde mir von Herrn Dr. Doca in Jassy freundlichst überwiesen; auch ihm sage ich meinen besten Dank. —

Ureterverdoppelung ist zwar ein häufiger Befund, da aber die Genese sowie die Entwicklungsmechanik bisher unklar geblieben sind und ich vorausschicken muß, daß die früheren Arbeiten zu wenig Wert auf eine genaue Orientierung der Uretermündungen in der Blase gelegt haben, so will ich in Kürze über meine Fälle berichten. Es wird dabei vielfach von verschiedenen Arten von Kreuzung der Ureteren die Rede sein, ich bemerke deshalb gleich hier, daß ich unter einer definitiven Kreuzung eine solche verstehe, welche nicht durch eine zweite Kreuzung wieder rückgängig gemacht wird; also definitiv kann

eine Kreuzung nur in Vergleichung des obersten und untersten Ureterenendes genannt werden. Wenn der oberste Teil medial liegt, so müßte die Einmündung in die Blase lateral liegen, um eine definitive Kreuzung in der Frontalebene einzugehen. —

Fall 1. Links partielle Ureterverdoppelung, rechts getrennte Nierenbecken und zwei völlig getrennte Ureteren; oberer Nierenteil Hydronephrose, Uretermündung in Urethra.

14jähriges Mädchen. Präparat in Kaiserling. Links große Niere mit zwei Ureteren, deren Nierenbecken scheinbar nicht miteinander kommunizieren. Die Ureteren vereinigen sich nach etwa 15 cm langem Verlauf zu einem gemeinsamen Ureter.

Rechte Niere besteht aus einem oberen dünnwandigen (½ cm dick) Sack, nämlich einer Hydronephrose mit äußerst atrophischem Nierenparenchym mit stark geschlängeltem, fingerdickem Ureter, und aus einer unteren normalen Partie, etwa ⅓ der linken Niere entsprechend mit einem normalen Nierenbecken und etwas engem Ureter, welcher gestreckt zur Blase verläuft und an normaler Stelle mündet. — Der obere dilatierte Ureter wird dicht vor seiner Einmündung enger und mündet in den obersten Teil der Harnröhre. An dem herausgenommenen Präparat läßt sich nicht entscheiden, ob und wie sich etwa die Ureteren in frontaler Weise gekreuzt haben. Jedenfalls aber kann diese Kreuzung keine definitive gewesen sein, sonst müßte sie noch bestehen.

Fall 2. Rechts einfacher Ureter. Links vollkommener Doppelureter. Frontale zweimalige, also rückläufige Kreuzung des oberen Ureters dorsal vom unteren. Mündung des oberen Ureters medial.

Neugeborener Knabe mit großen Nieren und zwei Bauchhoden, welche an den Beckenschaufeln inserieren. Penis klein, Scrotum leidlich gut entwickelt.

Rechts einfacher Ureter. Links doppelter Ureter; der obere, vom oberen Nierenbecken entspringende Ureter liegt anfangs medial vom unteren Ureter, im kleinen Becken hinter ihm. Beide Ureteren verlaufen nun unmittelbar aneinander, der obere etwas lateral hinter (dorsal) dem unteren Ureter zur Blasenwand. Trotzdem mündet der obere Ureter nicht, wie es von außen den Anschein erweckt, lateral, sondern medial vom unteren, indem sein Lumen in der Blasenwand hinter dem Lumen des unteren Ureters medial zurückkreuzt. Die beiden Mündungen liegen durch ein feines Septum getrennt so hart nebeneinander, daß man sie makroskopisch für eine einzige halten muß. Dieser Befund konnte erst am herausgeschnittenen Präparate festgestellt werden, vermittelst zweier in die Ureteren eingeführter Borsten; vorher wurde eine laterale Mündung des oberen Ureters vorgetäuscht. — Es liegt also auch hier keine definitive Kreuzung in der Frontalebene vor.

Fall 3. Beiderseits vollkommener Doppelureter. Rechts Andeutung von dorsaler Kreuzung, rückläufig in Frontalebene. Links ventrale Kreuzung, rückläufig in Frontalebene. Beide obere Ureteren münden medial von den unteren und etwas tiefer (kaudal).

Foetus von 7 Monaten ohne Besonderheiten. Nieren lang und schmal. Beiderseits Doppelureter. Rechts zieht der obere Ureter andauernd medial im kleinen Becken dem unteren Ureter dicht angelagert bis nahe zur Blase hin; erst im letzten Teile etwa ½ cm lang liegt der obere ganz dicht medial und etwas hinter (dorsal) dem unteren, und seine Mündung liegt in der Blase 2 mm mehr medial und wenig tiefer als die Mündung des unteren Ureters.

Der linke Ureter, im obersten Teile medial gelegen, kreuzt bereits dicht unter der Niere noch oberhalb des kleinen Beckens den unteren Ureter an dessen Vorderseite, so daß er bis in das kleine Becken etwa 1 cm oberhalb der Blaseneinmündung lateral vom unteren Ureter verläuft. Jetzt schlängelt er sich aber mit einer kurzen Windung wieder zurück, und zwar wiederum vor (ventral) dem unteren Ureter vorbei an dessen mediale Seite; auch hier liegen beide Ureteren vor ihrem Eintritt in die Blasenwand hart aneinander, trotzdem mündet der obere Ureter in die Blase 4 mm weiter medial und etwas tiefer (kaudal) als der untere Ureter.

Also auch hier keine definitive frontale Kreuzung, sondern nur links eine ventrale, aber wieder rückläufige Kreuzung und rechts die Andeutung einer dorsalen, ebenfalls rückgängig gemachten Kreuzung.

Beiderseits liegt die Mündung der unteren Ureteren etwas hoch, nämlich an der Übergangsstelle des Trigonum Lientaudii an seinem lateralen oberen Winkel zur übrigen Blasenschleimhaut.

Da auch in diesem Falle nur eine Orientierung über die Mündungen nach Zerstörung des Präparates ermöglicht wurde, so unterzog ich in den folgenden Fällen die Beckenorgane im ganzen einer mikroskopischen Untersuchung, was seine Vorteile und Nachteile hat. Vorteilhaft ist das Studium der Lageverhältnisse der Ureteren zueinander in ihrem Verlauf durch das kleine Becken und ganz besonders in der Blasenwand. Erschwert kann zuweilen die Frage werden, welcher von den überzähligen an normaler, welcher an abnormer Stelle mündet. Es ist deshalb bei Foeten zu empfehlen, an dem in toto gehärteten Präparate (Formalin) die Symphyse und die vordere Blasenwand abzutrennen und zuerst einen makroskopischen Einblick in die Mündungsbeziehungen züm Trigonum innerhalb der Blase zu gewinnen.

Fall 4. Rechts fast völlige, links völlige Ureterverdoppelung. Beiderseits Kreuzung des oberen medialen Ureters vor dem unteren hin und zurück in der Frontalebene und mediale Mündung der oberen Ureteren unmittelbar neben den unteren; also keine definitive Kreuzung.

Anencephalus (4); ausgetragenes Mädchen. Uterus unicornis mit rudimentärem linkem Nebenhorn. Nebennieren fehlen scheinbar gänzlich. Nieren lang und schmal. Beiderseits doppelte Ureteren, davon drei Ureteren dünn, nur der linke untere ist sehr stark dilatiert, besonders in seiner unteren Hälfte reichlich gänsefederkieldick und stark geschlängelt, ebenso umfangreich wie das ungewöhnlich dünne Rektum im kleinen Becken. Das Corpus uteri liegt im Beckeneingang quasi zwischen dem dilatierten linken Ureter und dem nach rechts verdrängten Mastdarm, sowie zwischen Blase und Kreuzbein. Auf beiden Seiten kreuzt schon in der Lendengegend unterhalb der Nieren der obere Ureter, welcher wie immer zunächst medial liegt, den unteren Ureter vorne (an dessen Ventralseite). Ebenso kreuzen beide obere Ureteren wieder von der lateralen Seite ventral vom unteren zur medialen Seite zurück, und zwar erst im untersten Abschnitt. Rechts münden beide Ureteren, indem sich ihre Lumina erst in der Blasenwand kurz vor der Mündung vereinigen, der obere medial vom unteren. Links münden beide Ureteren dicht nebeneinander, der obere ebenfalls medial vom unteren.

Fall 5. Beiderseits vollständige Ureterverdoppelung mit dorsaler Kreuzung der oberen medialen Ureteren hinter den unteren hin und zurück und medialer und tieferer (kaudaler) Mündung der oberen Ureteren. Keine definitive Kreuzung in der Frontalebene.

Ausgetragenes Mädchen (121). Makroskopisch keine Besonderheiten. Mikroskopisch: Vaginalcysten und in Cervix ausgedehnte Reste der Gartnerschen Kanäle. Beiderseits völlige Ureterverdoppelung mit Kreuzung des oberen medialen Ureters hinter (dorsal) dem unteren Ureter nach der lateralen Seite oberhalb des kleinen Beckens. Die oberen Ureteren bleiben dicht lateral neben den unteren liegen und kreuzen im kleinen Becken ganz allmählich zurück, so daß sie noch kurz vor der Mündung halb lateral und halb hinter (dorsal) den unteren liegen. Erst in der Blasenwand selbst wird die Kreuzung völlig rückgängig gemacht, indem die unteren Ureteren bereits in Höhe des Scheitels des vorderen Vaginalgewölbes einmünden, während die oberen Ureteren erst in Höhe des äußeren Muttermundes 2 mm etwa medial und tiefer als die unteren ausmünden. Die Kreuzung ist wiederum keine definitive. Nebenbei bemerkt fällt im kleinen Becken auf, daß die beiden linken Ureteren glattes Schleimhautlumen und ziemlich gestreckten Verlauf haben, während die beiden rechten Ureteren erhebliche Windungen machen und ihre Schleimhaut stark gefaltet ist. Als ganz klare mechanische Ursache hierfür stellt sich heraus, daß der Blasenhals in Höhe des Scheidengewölbes stark

nach rechts verdrängt ist, so daß also die linken Ureteren einen wesentlich weiteren Weg zurückzulegen haben. Welche Mündungsstellen normal, welche abnorm sind, kann ich nicht gut sagen, jedenfalls kann ich nicht annehmen, daß die unteren Ureteren wesentlich höher münden als in der Norm.

Fall 6. Rechts ein kurzer akzessorischer Ureter mit blindem oberen Ende mit medialer, fast medianer Mündung in Blase.

Foetus (192) von 30 cm Länge. Makroskopisch normal. Die Beckenorgane wurden mikroskopisch untersucht; die Besonderheiten sind nicht von Bedeutung; erwähnenswert wäre höchstens ein kurzer Rest des linken Gartnerschen Kanals im obersten Teil der Vagina. In diesem Falle fehlt die Ureterverdoppelung im oberen Teile; sie wurde deshalb erst bei der mikroskopischen Untersuchung gefunden. Der rechte Ureter liegt dem Uterus näher an als der linke. In Höhe der Cervix, wo der rechte Ureter noch etwas hinten lateral vom Uterus liegt, tritt dicht medial und etwas hinter dem normalen Ureter ein zweiter Ureter mit blindem oberem Ende und normaler Wandung auf. Nur im obersten Teil ist der accessorische Ureter halb so umfangreich als I; weiter unten in Höhe des Vaginalgewölbes sind beide gleich stark und gleichartig. Im weiteren Verlauf kommt II medial von I zu liegen bis zur Mündung. Ureter II mündet nur unwesentlich tiefer, aber viel weiter (3½ mm etwa) medial, nämlich nahezu in der Medianlinie der hinteren Blasenwand. In Analogie zu allen unseren Fällen würde also der accessorische Ureter II wegen seiner medialen tieferen Mündung dem oberen Ureter entsprechen.

Drei weitere Fälle betreffen Ureterverdoppelung im obersten Teile, einmal doppelseitig, zweimal einseitig ohne nennenswerte Besonderheiten.

Überblicken wir die ausführlicher genannten Befunde, so finden wir unter 6 Fällen 4mal doppelseitige, zweimal einseitige Ureterverdoppelung. Die 4 beiderseitigen also 8 Verdoppelungen, sind 6mal vollkommen, in der siebenten fast vollkommen, nämlich bis in dieBlasenwand, und nur einmal begann die Verdoppelung erst in der oberen kranialen Hälfte des Ureters; dieser Fall ist um so auffallender, weil er beiderseits die Nierenbecken mit betrifft und auf der einen Seite die Verdoppelung auch am unteren Ende ein sehr breites Feld beansprucht.

In den beiden anderen Fällen mit einseitig normalem Ureter war die Verdoppelung ebenfalls vollkommen; jedoch liegt im zweiten Falle (6) ein ganz ungewöhnlicher Befund vor. Die Verdoppelung ist zwar vollkommen, aber nur soweit der accessorische Ureter hinaufreicht, nämlich von der Blaseneinmündung bis zur Höhe des inneren Muttermunds etwa aufwärts.

Bis auf diesen letzteren ungewöhnlichen Befund stellen unsere Fälle nichts Besonderes vor, denn auch die tiefe Uretereinmündung in die Harnblase, die Nierenbeckenverdoppelung mit Hydronephrose des oberen Teils ist schon wiederholt beschrieben (s. Literatur und Kasuistik bei Weigert, Secheyrom, Schwarz, Peters, Reinfelder).

Der Grund, weshalb ich die Fälle einzeln aufgeführt habe, ist der, das Lageverhältnis der doppelten Ureteren und ihrer Einmündungen zueinander genauer aufzuklären, weil die bisherige Literatur hierauf zu wenig Wert gelegt hat und ohne dieses ein Verständnis der Entwicklung des Doppelureters nicht möglich erscheint.

Stets liegt der vom oberen Nierenbecken kommende „obere“ Ureter oben medial und stets mündet er medial vom „unteren“ Ureter, dabei meist tiefer (kaudal). Nur wo die Ureteren unmittelbar benachbart münden, geschieht dies nebeneinander annähernd in einer Querebene; sobald die Mündungen auch nur eine kurze Strecke auseinander liegen, so finden wir die Mündung des oberen Ureters nicht nur medial, sondern auch tiefer. Das trifft in allen Fällen beiderseitig ausnahmslos zu, so daß ich es zunächst als Regel ansehen muß. Daß es nicht nur Regel, sondern Gesetz ist, scheint daraus hervorzugehen, daß es selbst dann zutrifft, wenn die Ureteren noch unmittelbar vor ihrer Mündung, wenigstens noch bei ihrem Eintritt in die Blasenwand hintereinander liegen, oder gar der obere Ureter lateral vom unteren bis an die Blasenwand zieht. Unter Mündung hat man natürlich die Einmündung in das Blasenlumen zu verstehen und darf daher nur die Öffnungen auf der Schleimhaut in ihrer Lage vergleichen. Der Befund, daß der obere Ureter, ganz einerlei, ob er noch während seines Eintrittes in die Blasenwand vorne oder hinten medial oder lateral liegt, in jedem Falle spätestens noch innerhalb der Blasenwand die schwierige Kreuzung vornimmt, um stets medial auszumünden, ist in der Tat dermaßen auffallend, daß man ohne weiteres geneigt ist, die mediale Ausmüdung des oberen Ureters eine durchaus gesetzmäßige zu nennen. Daß diese mediale Ausmündung des oberen Ureters, wenn etwas entfernt von der anderen, stets zugleich tiefer liegt, versteht

sich fast von selbst, da beide Ureteren im Trigonum münden, der laterale Ureter aber in dem höchst gelegenen, kranialsten Teil des Trigonum, nämlich fast im lateralen Winkel, mündet. Das Resultat ist also: der „obere“ Ureter mündet in Blase und Urethra stets medial oder medial und tiefer ein. Von allen Autoren ist es bereits als Regel erkannt, daß wenn ein Ureter tiefer mündet, dies immer der „obere“ ist (Weigert). — In einem Fall soll es anders gewesen sein, und dieser Fall ist sicherlich unrichtig beurteilt. Dieser Fall (Hudson) betrifft nämlich ein nicht in situ belassenes, sondern ein herausgenommenes Präparat, an welchem, wie Pohlmann sehr richtig bemerkt, mit Leichtigkeit die Kreuzung aufgehoben werden kann. Ich habe mich an meinem Präparate Fall 1 überzeugt, daß man den unteren und oberen Pol der Niere vertauschen kann, ohne daß es bemerkt wird.

Auch Bostroem sah einen Fall von Hufeisenniere mit linksseitig doppeltem Ureter, von denen der obere höher mündete. Bostroem denkt deshalb an eine Umkehr der Nieren, so daß ihre oberen Pole miteinander verwachsen und ob das nicht überhaupt die Regel sei. Man darf nicht vergessen, daß man einen Körper nicht um eine Achse drehen kann, ohne seine räumlichen Beziehungen in zwei Dimensionen zu ändern. Wenn oberer und unterer Nierenpol vertauscht werden sollen, so muß dabei entweder die Vorderfläche der Niere nach hinten kommen, wobei die Gefäße, Nerven und Ureter am Hilus spiralig umeinander gedreht werden (eine Drehung über die Fläche erscheint aber auch mechanisch undenkbar) oder die Kanten werden vertauscht, so daß der Hilus der Niere nach außen zu liegen kommt; ein Ausgleich dieser Folgen durch eine gleichzeitige Drehung der Nieren in einer zweiten Richtung ist aber nur denkbar, wenn die Nieren nicht wie bei Hufeisennieren miteinander verbunden sind, also bevor sie sich verbinden. Wie aber dieser komplizierte Drehungsmechanismus vor sich gehen und wodurch er bewirkt werden soll, das kann man sich schwerlich vorstellen. Ich glaube also, daß man die Hypothese Bostroems fallen lassen muß.

In zweifelhaften Fällen würde ich stets an eine künstliche Drehung des Präparates denken, welche, wenn die Gefäße

durchschnitten und die Nieren von ihrer Unterlage entfernt sind, ganz leicht passieren kann, da man Vorder- und Hinterfläche der Nieren an sich nicht unterscheiden kann.

Warum wir der höheren Einmündung des oberen Ureters als einer Ausnahme von der Regel so skeptisch gegenüberstehen, wird auch noch entwicklungsmechanisch zur Sprache kommen. Ich bin also der Ansicht, daß bis jetzt noch kein einwandsfreier Fall beschrieben ist, in welchem der obere Ureter in die Blase höher gemündet wäre. Zu dieser von Weigert erkannten, von allen Autoren bestätigten Regel 1, daß der tiefer mündende Ureter der vom oberen Nierenbecken kommende ist, füge ich folgende hinzu: 2. von zwei nebeneinander liegenden Uretermündungen gehört die mediale dem oberen Ureter an. Daß die mediale Öffnung nie höher, wohl aber tiefer liegen kann als die laterale, ergibt sich aus der Kombination der beiden genannten Regeln als ganz selbstverständlich. Es wird sich noch später zeigen, daß die beiden Regeln entwicklungsmechanisch zum Gesetz erhoben werden können. — Weigert fand auch und ebenso alle anderen Autoren, daß der obere Ureter im oberen Teil zunächst medial liegt vom unteren; auch dieses kann man als Regel bezeichnen, weil der obere Nierenpol der Medianlinie gewöhnlich näher liegt als der untere. Der Grad der Neigung des oberen Nierenpoles gegen die Wirbelsäule ist jedoch sehr wechselnd, so daß der obere Ureter sich bald mehr im Winkel, bald mehr parallel dem unteren Ureter annähert. Da aber der untere Nierenpol abnormerweise mehr medianwärts gelagert sein kann, insbesondere bei Hufeisenniere, so ist die eben genannte Regel nicht unbedingt verläßlich. Betrachten wir nun das weitere Verhalten der doppelten Ureteren in der Frontalebene, so fanden wir stets kraniales und kaudales Ende des oberen Ureters medial gelegen; wenn also die Ureteren sich frontal kreuzen, so müssen sie diese Kreuzung wieder rückgängig machen, und das wäre auf zwei Arten denkbar: entweder durch eine völlige spiralige Umschlingung, also dadurch, daß der obere Ureter den unteren z. B. erst vorn und dann nochmals hinten kreuzt, oder aber die Kreuzung wird auf derselben Seite rückgängig gemacht. Wir hätten dann ent-

weder eine vordere oder eine hintere Doppelkreuzung, also eine in gleicher Ebene rückläufige Kreuzung.

Unsere Fälle zeigen ausschließlich diesen letzteren Modus, und daß dieser Modus ganz gesetzmäßig ist, sofern überhaupt eine Kreuzung vorliegt, geht auch aus der bisherigen Kasuistik hervor, in welcher keine spiralige Drehung beschrieben ist. Dagegen hat die frontale Kreuzung an und für sich durchaus nichts Gesetzmäßiges, und dieses hervorzuheben, scheint mir besonders notwendig, weil die frontale Kreuzung bei der entwicklungsmechanischen Betrachtung durch Weigert derart in den Vordergrund gestellt wurde, daß die gesetzmäßige Tiefermündung des oberen Ureters nicht durch ihn erklärt werden konnte und die ebenso gesetzmäßige mediale Ausmündung des oberen Ureters überhaupt keine Beachtung fand.

Die frontale Kreuzung findet gewöhnlich so statt, daß der obere Ureter bald unter der Niere oder im kleinen Becken den unteren Ureter an seiner dorsalen Seite kreuzt und erst im untersten Abschnitt, oft erst innerhalb der Blasenwand, wieder dorsal völlig zurückkreuzt; seltener ist in meinen Fällen die ventrale Kreuzung, doch ist angesichts dieser Ungesetzmäßigkeiten mein Material zu klein, um den häufigeren Kreuzungsmodus zu bestimmen. Ich fand in einem Fall bilateraler und in zwei Fällen unilateraler Verdoppelung die dorsale Kreuzung, in einem Falle bilateraler Verdoppelung ventrale Kreuzung, und in einem bilateralen Falle links ventrale Kreuzung und rechts nur eine Andeutung von dorsaler Kreuzung; in Summa unter 8 Doppelureteren 5mal dorsale, 3mal ventrale Kreuzung. Über Fall 1 kann ich keine Aussage machen, weil ich das Präparat nicht in situ gesehen habe. Besonders auffallend ist Fall 3, in welchem die rückläufige Kreuzung links ausgeprägt ventral erfolgt, während am rechten Doppelureter eine dorsale rückläufige Kreuzung im kleinen Becken nur angedeutet ist, so daß der linke obere Ureter fast in ganzer Länge medial vom unteren verläuft.[1])

[1]) Einige Verwirrung hat eine Bemerkung Weigerts in der Literatur angerichtet. Weigert sagt, daß der obere Ureter zunächst medial abwärts verläuft, jedoch nahe dem kleinen Becken eine Umlagerung erfährt; in 3 Fällen kam der untere Ureter dabei an die vordere

Wir schließen aus dem Gesagten folgendes: die frontale Kreuzung, das ist die Kreuzung des oberen Ureters von der medialen zur lateralen Seite, ist nicht an und für sich gesetzmäßig, sie kann dorsal oder ventral zum unteren Ureter erfolgen, sie kann fehlen, einseitig fehlen, und sie kann sogar in ein und demselben Falle einseitig dorsal, anderseitig ventral vorkommen. Das einzig Gesetzmäßige ist folgendes: die Kreuzung ist niemals eine andauernde, sondern stets ist die Kreuzung eine zweimalige und nicht spiralig, sondern in derselben Ebene rückläufig. In Vergleichung der kranialen und kaudalen Ureterenenden ist also die frontale Kreuzung niemals eine definitive. Das Gesetzmäßige hieran ist genau betrachtet negativ: es gibt keine definitive frontale Kreuzung; demnach ist die zweimalige also rückläufige Kreuzung mehr accidentell und besagt uns zunächst weiter nichts, als daß ein Ureter oder beide Ureteren sich schlängeln, und zwar schlängelt sich meist der dorsale Ureter vor oder hinter dem unteren Ureter; die Entwicklungsbedingungen hierfür können also nicht allzu streng sein, und schließlich ist die Schlängelung manchmal ganz unerheblich. Alles in allem kommen wir zu dem Schluß, der frontalen Ureterkreuzung keine besondere Bedeutung bei-

Seite des oberen Ureters zu liegen. „In den anderen 4 Fällen fand eine vollkommene Kreuzung statt, indem der vom oberen Nierenbecken kommende Ureter, der bis dahin medial vom anderen lag, nunmehr an dessen vordere und laterale Seite zu liegen kam, und in dieser Lagerung bis an die Blase hinanging."

Wenn wir das in die von uns bisher innegehaltene Betrachtungsweise übersetzen, wobei wir immer vom oberen Ureter ausgehen, so heißt das: in 3 Fällen kreuzt der obere Ureter dorsal, in 4 Fällen ventral. In den 3 Fällen war die Kreuzung keine definitive, also zweifellos rückläufig, dagegen war die ventrale Kreuzung in allen 4 Fällen eine definitive. Weigert nennt das „eine vollkommene Kreuzung" und fügt hinzu, daß sie „bis an die Blase hinanging". Nach unseren Erfahrungen ist diese Beobachtung Weigerts zweifellos möglich, aber ebenso sicher ist es, daß die Kreuzung nur „bis an die Blase hinanging". Damit ist also keine „vollkommene Kreuzung" garantiert, vielmehr halte ich es für ganz selbstverständlich, daß die ventrale Kreuzung ebenso wie die dorsale eine rückläufige war, aber erst innerhalb der Blasenwand, genau wie in unseren Fällen.

legen zu müssen im Vergleich zu der gesetzmäßigen medialen und kaudalen Mündung des oberen Ureters.

Gehen wir also an die Betrachtung der Entwicklungsbedingungen heran, so müssen wir zunächst sagen, daß die von Weigert gegebene Erklärung von der nicht stichhaltigen Voraussetzung einer definitiven Kreuzung der Ureteren in der Frontalebene ausgeht und sich außerdem auf entwicklungsgeschichtliche Annahmen stützt, welche nicht mehr zutreffend sind.

Nach Weigerts Annahme wandert der Wolffsche Gang während der Nierenentwicklung von der dorsalen zur lateralen und zur ventralen Seite; nur der untere Teil des Ureters macht diese Wanderung mit, während der obere an der Niere liegen bleibt, so daß schließlich der Ureter bogenförmig die ganze seitliche Umrandung der Peritonealhöhle umkreisen muß; bei dieser Wanderung des Wolffschen Ganges bleibt der Nierenkanal immer der Körperoberfläche zugewandt (Kupffer), also erst dorsal, dann lateral, schließlich ventral. Liegen die doppelten Ureteren nebeneinander angelegt, so kommt der vorher medial gelegene schließlich lateral zu liegen infolge der genannten Drehung. Da die Niere aber hinten zurückgelassen wird, so bleibt hier das Lageverhältnis der Ureteren unverändert, demzufolge müssen sich die Ureteren kreuzen. Auch wenn die Anlagen hintereinander liegen, kann Kreuzung eintreten; diese bleibt nur aus, wenn gleichzeitig eine Umlagerung der beiden Mündungen im umgekehrten Sinne erfolgt. Weigert glaubte auf diese Weise den verschiedenen Befunden gerecht zu werden; nur konnte er eingestandenermaßen nicht auf diese Weise erklären, warum immer nur der obere Ureter tiefer mündet.

Von einer weitläufigen Kritik dieser Anschauung Weigerts darf ich schon deshalb absehen, weil sie entwicklungsgeschichtlich überholt ist; bemerkenswert erscheint heutzutage daran nur noch die Annahme, daß die Ureterverdoppelung in der ersten Anlage sowohl hintereinander (kraniokaudal), als auch nebeneinander (in der Querschnittsebene des Embryo) gedacht werden könne; aber auch diese Annahme ist nur theoretisch denkbar, da auch nach Weigerts ganz richtiger Aussage die oberen (kranialen) Enden der Ureteren keine Lageveränderung

erleiden. In der Tat münden die doppelten Ureteren in das Nierenbecken niemals nebeneinander, sondern immer hintereinander (kraniokaudal). Mit dieser Tatsache müssen wir als unabänderlich rechnen. Auch bei den jüngsten bekannten Stadien, den von Pohlmann beschriebenen Embryonen von 13 und 24 mm Länge liegen die doppelten Ureteren in ihrem größten Teile hintereinander bis zur Niere. Eine accessorische Ausstülpung neben dem Ureter in derselben Querschnittsebene des Embryo würde das Nierenblastem wahrscheinlich gar nicht treffen und mithin niemals Nachnierenureter werden. Richtig ist ganz im allgemeinen der Grundgedanke Weigerts, daß an den unteren (kaudalen) Enden der Ureteren eine Lageveränderung vor sich geht, während die kranialen Enden an der Niere keine entsprechende Veränderung erleiden. Wir treten jedoch im Gegensatz zu Weigert dem Problem näher, indem wir die frontale Kreuzung als gleichgültig und nur die medial-kaudale Blaseneinmündung des oberen Ureters als gesetzmäßig erkennen.

Das Verständnis der Mißbildung ist nur aus den Eigentümlichkeiten der normalen Ureterenentwicklung anzubahnen, deren genaueste und sehr übersichtliche Schilderung von Felix in Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte zu finden ist. Nach übereinstimmender Aussage aller Autoren sproßt die Ureteranlage aus dem dorsomedialen Umfang des primären Harnleiters, Urnierenganges; die Mündungsstelle des Ureters wird allmählich lateralwärts verschoben und liegt bald dorsolateral und schließlich lateral; währenddessen wird das kaudalste Ende des Urnierenganges (primären Harnleiters), welches kaudal zwischen Uretermündung und der Harnblasen-Harnröhrenanlage liegt, derartig erweitert, daß es der Harnblasenwand einverleibt wird. Diese Aufnahme in die Harnblasenwand geht so weit, daß Ureter und Urnierengang nunmehr getrennt münden, also Ureter lateral und Urnierengang medial. Nun wächst das zwischen diesen beiden Mündungen gelegene Wandstück der Harnblase sehr stark, so daß die Uretermündung beträchtlich weiter kranial verlegt wird. Der zwischen Ureteren und Ductus deferentes diesermaßen gebildete Teil der Blasenwand ist bekanntlich das Trigonum Lieutaudii. — Das Resultat dieser

Ortsveränderung zwischen Uretermündung und Urnierengang ist also, daß die von dem Urnierengang dorsomedial erfolgende erste Ausstülpung in einem Bogen von mindestens 180° in lateraler Richtung verschoben wird und schließlich nicht nur lateral, sondern auch weit kranial selbständig vom Urnierengang in die Blase einmündet.

Es scheint mir wichtig, einen Punkt zu betonen, welcher zwar selbstverständlich ist, aber aus den autoritativen Darstellungen dieser Entwicklungsepoche nicht ohne weiteres ersichtlich wird. — Das Material des Trigonum Lieutaudii entstammt bekanntlich dem Urnierengang, es muß aber besonders hervorgehoben werden, daß es zum großen Teile aus dem kranial von der Uretersprosse gelegenen Zellmaterial des Urnierenganges stammt. Der Ureter dreht nicht etwa nur das Lumen, sondern es dreht sich das um die Uretermündung gelegene Gewebe des Urnierenganges, so daß was anfangs kranial vom Ureter lag, allmählich lateral und schließlich kaudal von der Uretermündung als Trigonum Lieutaudii erscheint. Diese anfangs sehr kleine Gewebsanlage erscheint also im definitiven Trigonum direkt auf den Kopf gestellt; nur so ist es möglich, daß der Ureter nicht kaudal, sondern kranial vom Urnierengang definitiv ausmündet. Auf diesen Punkt werden wir noch zurückkommen.

Wir wollen uns nun an schematischen Zeichnungen (s. Taf. XII) diesen Vorgang kurz klar machen; wir wählen dazu Sagittalansichten und blicken von lateral her auf die linke Seite des Embryo. Die Harnblasen-Harnröhrenanlage (s. Fig. A, Taf. XII) ist schwarz gezeichnet und läuft oben spitz zu (später Urachus). In diese Anlage mündet der rot gezeichnete primäre Harnleiter, Urnierengang = U, aus welchem der schwarze Ureter, hier bereits dorsal gerichtet, in das Nierenblastem = N sproßt. Das die Uretermündung umgebende, auch das unmittelbar kranial von der Uretersprosse liegende Material des Urnierenganges soll später der Harnblasenwand einverleibt werden; geschähe dieses ohne weiteres, so würde (Fig. B, Taf. XII) der Ureter in die Harnblasen-Harnröhrenanlage tiefer, weiter kaudal münden als der Rest des Urnierenganges, was bekanntlich nicht der Fall ist. Die rot punktierte Linie stellt das Trigonum

Lieutaudii dar. Dreht sich aber die Uretermündung (Fig. C, Taf. XII) auf die laterale Seite des erweiterten Urnierenganges und wird dieses erweiterte Ende nunmehr der Blasenwand einverleibt, so kommt die Uretermündung in der Harnblasenanlage zunächst lateral von der Urnierengangmündung zu liegen, und durch kraniales Wachstum des zwischen beiden Mündungen liegenden Wandstückes der Harnblase wird die Uretermündung (s. Fig. D, Taf. XII) kranial verschoben. Am einfachsten stellt sich die Sache dar, wenn man Figur B und D vergleicht; man dreht die beiden Mündungen mitsamt der dazwischen liegenden rot punktierten Strecke um; sie wird quasi auf den Kopf gestellt, und zwar dreht man den Ureter lateral; die Folge ist, daß an der Kreuzungsstelle (Fig. D, Taf. XII) der Ureter lateral vom Urnierengange vorbeistreicht, wie das wirklich der Fall ist. Der Ureter kreuzt das Vas deferens bezw. den Gartnerschen Gang (in der Cervix uteri) lateral.

Denken wir uns nun eine doppelte Ureteranlage und zeichnen den zweiten Ureter blau dicht über dem schwarzen ein (s. Fig. E, Taf. XII), so würde vorausgesetzt, daß keine Drehung stattfände, durch Aufweitung des kaudalen Urnierenganges und seine Einverleibung in die Harnblasenwand (s. Fig. F, Taf. XII) der Rest des Urnierenganges am weitesten kranial münden, darunter der obere blaue Ureter, zu unterst kaudal der schwarze Ureter; es würde also, wenn wir Fig. F mit Fig. B vergleichen, nur der blaue obere Ureter zwischen Urnierengang und schwarzem Ureter münden.

Nehmen wir aber wieder die laterale Drehung der Mündungspartie vor, so sehen wir in Fig. G, Taf. XII, zunächst den schwarzen Ureter medial vom blauen münden, und wenn wir nunmehr kranialwärts ziehen, so sehen wir die in Fig. F rot punktierte Partie des Trigonum Lieutaudii mitsamt den drei Mündungen nunmehr in Fig. H auf den Kopf gestellt. Der Urnierengang mündet nunmehr am weitesten kaudal, der blaue obere Ureter darüber, aber weiter kaudal als der schwarze untere Ureter. Die Niere ist hier inzwischen als Ganzes kranialwärts emporgerückt.

So schematisch diese Vorstellung nun auch sein mag, sie entspricht durchaus den Tatsachen und steht in vollem Ein-

klange mit unseren Befunden bei doppelten Ureteren, von denen der obere stets medial oder medial und kaudal mündet, genau wie in unserem Schema G und H. Wir hätten also jetzt zu erklären, warum in einigen Fällen der obere Ureter medial, in anderen zugleich auch weiter kaudal mündet als der untere. Wir müssen zunächst nochmals hervorheben, daß der „obere Ureter“ unter allen Umständen ursprünglich wirklich der kraniale Ureterspróß war; seine Mündung lag, wie in Fig. E, ebenfalls kranial von der des unteren Ureters, und nur die Drehung der ganzen Mündungspartie bringt seine Mündung auf die mediale Seite (Fig. G). Je weiter nun die beiden Ureteren von Anfang an voneinander entfernt liegen, um so erheblich größer wird auch ihre spätere Entfernung voneinander sein. Da wir uns die rot punktierte Linie aus ihrer ursprünglichen Lage so weit herumgedreht denken müssen, daß sie geradezu auf den Kopf gestellt wird, so ersieht man, daß der blaue obere Ureter, je weiter kranial er ursprünglich angelegt ist, um so tiefer kaudal definitiv münden muß. Entspringt der obere Ureter also an der oberen kranialen Grenze des zur Aufnahme in die Blasenwand vorbestimmten Abschnittes des Urnierenganges, so wird dieser obere Ureter später nahe der Mündung des Ductus ejaculatorius, also weit kaudal, münden; nur solche obere Ureteren, welche noch weiter kranial aus dem Urnierengange entsprossen, also nicht mehr im Bereich des zur Bildung des Trigonum Lieutaudii vorbestimmten kaudalen Urnierengangabschnittes liegen, nur diese Ureteren werden auch später noch in den Urnierengang selbst (Vas deferens, Ductus ejaculatorius, Gartnerscher Gang) bzw. in die aus ihm entspringende Samenblase münden.

Je weiter kranial ein Ureterspróß angelegt ist, desto weiter kaudal wird er also in Blase oder Urethra münden, falls er an diese den Anschluß überhaupt erreicht.

Es ist nun durchaus nicht gesagt, daß alle vollkommenen Doppelureteren auch von vornherein gesonderte Mündungen am Urnierengange haben müssen. Das geht ja schon daraus hervor, daß es auch später noch unvollständge Verdoppelungen gibt. Es hängt also der spätere Zustand der Einmündung dieser in der Anlage unvollständig verdoppelten Ureteren davon ab, ob

die Teilungsstelle sehr nahe der ursprünglich gemeinsamen Mündung liegt oder nicht. Liegt die Teilungsstelle weiter ab, so bleibt die Verdoppelung unvollständig, fällt sie aber nahezu mit der Einmündung zusammen, so kann bei der Aufweitung des kaudalen Urnierengangabschnittes auch noch die Einmündungsstelle der Ureteren so beteiligt sein, daß gerade noch die Teilungsstelle mit in die Blasenwand aufgenommen wird. Die Drehung der ganzen Gegend bringt dann im letzten-Stadium wohl noch, wie in Fig. G, Taf. XII, die unmittelbar benachbarten Mündungen der Ureteren nebeneinander zu liegen, so daß die obere Uretermündung nunmehr medial von der des unteren Ureters gefunden wird, aber zu einer kraniokaudalen Entfernung der beiden Uretermündungen voneinander reicht es nicht mehr aus. In dem Falle, daß die Ureterverdoppelung in ihrer ersten Anlage gerade an der Grenze zwischen der kompletten und inkompletten Verdoppelung steht, resultiert also nach dem oben Gesagten die getrennte Mündung des oberen Ureters medial unmittelbar neben der des unteren, ein Zustand, welcher in der Entwicklung der von Haus aus völlig getrennt angelegten doppelten Ureteren nur ein vorübergehender ist. Dieses Stadium ist von Pohlmann bei Embryonen von 13 und 24 mm Länge als das jüngst bekannte beschrieben; die in ganzer Länge hintereinander liegenden Ureter münden nebeneinander, der obere medial vom unteren, so daß die Mündung eine gemeinsame scheinen könnte. Pohlmann vermutet aber ganz mit Recht, daß im weiteren Verlaufe es zu einer völligen Trennung der Mündungen gekommen sein würde. — Die Erklärung der medialen und kaudalen Mündung des oberen Ureters als eines regelmäßigen Vorkommnisses erscheint also im Lichte der Entwicklungsgeschichte sehr einfach und selbstverständlich, und wenn wir die Drehung des ganzen Mündungsgebietes von dorsal nach lateral und von hier wieder nach vorne, und zugleich die damit verbundene Umkehr der kaudalen und kranialen Partie betrachten, so sehen wir an unseren schematischen Figuren G und H, Taf. XII, daß die Mündungsverhältnisse durchaus gesetzmäßig sein müssen. Der obere Ureter kann nicht höher münden als der untere, er kann aber auch nicht lateral münden, wie Weigert beschreibt.

Er muß stets medial oder kaudal münden; das ist also nicht nur regelmäßig so, sondern durchaus gesetzmäßig.

In unserer Darstellung könnte ein Punkt auffallen, nämlich, daß ich die Partie des Trigonum Lieutaudii in der Entwicklung eine kraniokaudale Umkehr erfahren lasse; man findet diese Darstellung nirgends angegeben. Trotzdem ist diese Anschauung im Effekt richtig und den Lehren der Autoren entsprechend, und wenn sie eines besonderen Beweises bedürfte, so gäbe es keinen besseren als die Mündung des oberen Ureters kaudal von der des unteren Ureters und kranial von der Mündung des Ductus ejaculatorius. — Vergleichen wir noch einmal Fig. F und H Taf. XII, so sehen wir, daß die Mündung des oberen Ureters in der Mitte liegt und liegen bleibt, und durch die kraniokaudale Umkehr des Trigonumgebietes nur die Mündungen des Urnierenganges und unteren Ureters miteinander vertauscht werden. — Daß faktisch das kranial von der Uretermündung gelegene Material des Urnierenganges sich wesentlich an der Bildung des Trigonum Lieutaudii beteiligt, geht sehr einleuchtend aus den Mündungsbeziehungen der Doppelureteren hervor. Der obere Ureter mündet anfangs kranial; je weiter kranial er dem Urnierengang entsproßt, desto weiter kaudal in Blase und Urethra mündet er definitiv. Das Material des Trigonum Lieutaudii liegt demnach zu Anfang kranial vom unteren Ureter. Akzessorische Ureteren, welche noch weiter kranial oberhalb des Anlagematerials des Trigonum am Urnierengang entsprießen, münden definitiv nicht im Bereiche des Trigonum, sondern am Ductus ejaculatorius, Vas deferens, Samenblase, Gartnerschen Gange.

Selbstverständlich kommt bei dieser Umkehr von kaudal und kranial auch eine Umkehr von medial und lateral zustande; ein akzessorischer Ureter, welcher ursprünglich nicht kaudal, sondern bereits gleich lateral vom anderen Ureter angelegt ist, kommt natürlich schließlich weit medial zu liegen. Diese theoretische selbstverständliche Bedingung scheint in unserem Falle 6 erfüllt zu sein; wir finden hier fast in der Medianlinie der Blase einen akzessorischen Ureter münden, nur unwesentlich tiefer als den normalen anderen Ureter.

Wenn unsere Annahme richtig ist, so läge hier der Ausnahme fall vor, daß der akzessorische Ureter ursprünglich lateral vom normalen Ureter angelegt war. Hier trifft er jedoch nicht auf Nierenblastem und endet deshalb blind. — Es ist eine solche Deutung natürlich nur mit Reserve auszusprechen, und man kann sich sehr wohl vorstellen, daß die starke lateromediale Entfernung der beiden Ureteren erst sekundär erfolgt sei. Immerhin ist gerade wegen des blinden oberen Endes des akzessorischen Ureters unser Deutungsversuch nicht von der Hand zu weisen. Nach allen anderen Befunden müssen wir, wie gesagt, die Verdoppelung der Ureteren hintereinander (kraniokaudal) am Urnierengange für die Regel ansehen.

In Fig. H, Taf. XII, sehen wir nun noch eine Kreuzung des blauen und schwarzen Ureters, wobei der blaue obere Ureter medial liegt. Diese Kreuzung darf nun nicht mit der Weigertschen frontalen Kreuzung verwechselt werden; unsere Kreuzung ist eine sagittale, hervorgerufen durch die kaudalere Mündung des oberen kranialen Ureters, und tritt in unserem Bilde viel schärfer hervor als nach vollendeter Entwicklung. Wenn nämlich die Nieren kranialwärts bedeutend hinaufgeschoben werden, so verlaufen die Ureteren nicht, wie in unserer Abbildung, im stumpfen oder fast rechten Winkel auf die Blase zu, sondern mehr spitzwinklig; hierdurch kommen die doppelten Ureteren mehr parallel zueinander, so daß schließlich, wie in einem unserer Fälle, der obere Ureter medial und parallel neben dem unteren Ureter einherläuft. Die ursprüngliche „sagittale“ Kreuzung kommt also im allgemeinen später nicht oder nur undeutlich zum Ausdruck.

Trotzdem wir nun der frontalen Weigertschen Kreuzung der Doppelureteren keinerlei Bedeutung für die Erklärung der ersten Anlageverhältnisse der Doppelureteren zusprechen können, weil diese Kreuzung, wie gesagt, weder definitiv noch überhaupt regelmäßig ist, so ist ihr Verhalten doch so augenfällig, daß man einem Erklärungsversuch nicht gut aus dem Wege wird gehen können. Die frontale Kreuzung stellt zwei Windungen dar, wie wir schilderten. Der obere Ureter kreuzt den unteren Ureter meist dorsal, manchmal auch ventral, aber stets zweimal, also rückläufig. Auffallend ist nun, daß die untere (kau-

daler gelegene) von den beiden Windungen meist unten liegt, so daß die Kreuzung erst unmittelbar vor dem Eintritt in die Blase oder erst in der Blasenwand rückläufig wird, wie wir ausführlich geschildert haben. Ursprünglich liegt der obere Ureter kranial vor dem unteren Ureter; die ventrale Kreuzung wäre demnach das Ursprünglichere. Der Umstand, daß die ventrale Kreuzung des oberen Ureters nicht oft bestehen bleibt, zeigt uns, daß nicht nur die alleruntersten kaudalen Enden der Ureteren, sondern auch eine Strecke weiter herauf die Drehung des gesamten Gebietes oftmals oder meistens mitmachen. Die ventrale Kreuzung kann nur bestehen bleiben, wenn die Drehung nur die allerkaudalsten Enden der Ureteren ergreift, daher ist die ventrale Kreuzung seltener und wird meist nur dann gefunden werden, wenn eine sehr wenig ausgiebige Drehung stattgefunden hat, also bei sehr dicht benachbarten Ureterenmündungen. Wir gehen also bei dieser Erklärung von der unteren kaudal gelegenen Kreuzung aus; die obere erklärt sich dann von selbst; die Kreuzung muß oben rückläufig werden, weil das obere Ende des oberen Ureters durch Neigung des kranialen Nierenpols gegen die Medianebene mehr medial zu liegen kommt.

Die untere frontale Kreuzung ist also die ursprünglichere und ist hauptsächlich abhängig von der primären Distanz der doppelten Ureterenmündung vom Urnierengange.

Die Niere erfährt bekanntlich auch während ihrer Wanderung in der kranialen Richtung eine Drehung um ihre (kraniokaudale) Längsachse, so zwar, daß der ursprünglich ventral gerichtete Hilus endgültig mehr medianwärts gerichtet wird. Dieser Umstand und die schon erwähnte Neigung des oberen Nierenpols gegen die Medianebene zu heben die ventrale Lagerung des oberen Ureters auch im oberen Teile auf und wandeln diese in die mediale um. Eine dorsale Kreuzung des oberen Ureters hinter dem unteren ist unbedingt accidentell aufzufassen; im unteren Teil der Ureteren läßt sie sich nur durch eine erhebliche Drehung des gesamten Mündungsgebietes mit Einschluß der Ureteren in ihren unteren Abschnitten verstehen. Für die oberen Abschnitte der Ureteren wird diese Überdrehung verständlich dadurch, daß die Nierendrehung um den kranio-

kaudalen Längsdurchmesser physiologisch zeitweise eine Überdrehung wird; bei Foeten von sechs bis acht Wochen ist die Niere nämlich rein frontal gestellt, und später erst wird diese Überdrehung rückgängig gemacht, wie Felix sagt, vielleicht durch Entwicklung der Wirbelkörper, so daß die Niere definitiv eine Mittelstellung zwischen frontraler und sagittaler Ebene einnimmt.

Außerdem rückt die Niere noch aus ihrer ursprünglichen Lagerung dorsal zur Urniere erst lateral und dann ventral vor die Urniere. Diese Verlagerung soll eine nur scheinbare sein und auf der Massenzunahme der Nachniere und der Massenabnahme der Urniere beruhen (Felix). Immerhin kann auch durch das Moment des Urnierenschwundes dorsal von der Niere zugleich mit der physiologischen „Überdrehung" der Niere und bei starker Drehung der unteren Ureterenabschnitte eine teilweise dorsale Lagerung, also eine rückläufige dorsale Kreuzung hervorgerufen werden. So oft diese Kreuzung wirklich durch den oberen Ureter ausgeführt wird, während der untere Ureter gestreckt verläuft, so muß der obere Ureter nicht nur absolut, sondern auch noch relativ länger sein, um eine solche Schlängelung auf seinem längeren Wege vornehmen zu können. Sehr häufig wird jedoch gefunden werden, daß beide Ureteren sich gegeneinander schlängeln, also beide relativ zu lang sind. Die Ureterenschlängelung kann sekundär sein durch Harnstauung; eine gewisse geringe Vorliebe des oberen Ureters zur physiologischen Schlängelung ließe sich allenfalls auch durch die mediale Neigung des oberen Nierenpols verstehen. — Jedenfalls ist die Schlängelung, wie aus allem hervorgeht, accidentell und ohne entwicklungsmechanische Bedeutung. Ich habe sie nur behandelt, weil ihr bisher eine ungebührliche Bedeutung beigemessen wurde.

Zum Schlusse kommen wir auf die Frage, welche Bedeutung die Ureterverdoppelung genetisch hat; es gibt hier zwei Deutungen, von denen die ältere von niemandem besonders ausgesprochen, stets als selbstverständlich gegolten hat, indem man die Ureterverdoppelung unter einer Rubrik mit den übrigen zahlreich bekannten Organverdoppelungen unterbrachte und den Grund hierfür (s. Ahlfeld, Mißbildungen)

in einer Spaltung der ersten Anlage sah. Erst neuerdings hat Felix die Ureterverdoppelung als eine abnorme phylogenetische Rekapitulation darzustellen versucht.

Die von ihm ausführlich beschriebene und in fünf Schemata veranschaulichte phylogenetische Entwicklungsreihe zeigt, „wie ursprünglich in jedem Segment eine Nachniere gebildet wurde, wie aber allmählich, je höher wir im Wirbeltierstamme steigen, mit der Rückbildung der Urniere den einzelnen Urnierensegmenten — und zwar am kranialen Urnierenpol beginnend — die Fähigkeit genommen wird, nachgebildete Urnierenkanälchen in einer solchen Menge zu bilden, daß ihretwegen ein eigener Ureter entwickelt werden muß, bis schließlich bei den Säugetieren diese Fähigkeit nur noch dem letzten oder den letzten Urnierensegmenten bleibt.“

Also die Zahl der Nachnieren und deren Ureteren wird bei den Säugern jederseits bis auf ein einziges Exemplar kaudalwärts reduziert, und nur zuweilen sollen nach Felix auch in höheren Segmenten noch ein, höchstens zwei Ureteren, eventuell auch Nieren hinzukommen als phylogenetische Reminiszenz.

Die Frage ist natürlich von prinzipieller Bedeutung und weder ohne weiteres zu bejahen, noch zu verneinen, weil wir sowohl accessorische Organe als Beispiele der phylogenetischen Reminiszenz (z. B. Hyperthelie, Hypermastie) kennen, als auch Verdoppelungen und Vervielfachungen durch Spaltung aus bekannten mechanischen und unbekannten Ursachen an Organen beobachtet werden, welche in der Phylogenie nicht in der Mehrzahl vorkommen.

Um dieser Frage näher treten zu können, bedarf es einer möglichst genauen anatomischen Prüfung. Wichtig ist in erster Linie, die ursprünglichen Mündungsverhältnisse der Doppelureteren festzustellen und, wenn möglich, zu zeigen, welcher Ureter an abnormer Stelle mündet. Zunächst können beide so nahe nebeneinander münden, daß diese Frage hinfällig wird; zuweilen teilt sich bekanntlich der Ureter innerhalb der Blasenwand und mündet dann mit einer scheinbar einfachen Öffnung. In solchen Fällen teilen sich also die beiden Ureterenmündungen eventuell in den richtigen Platz. Andernfalls liegt

eine Mündung an richtiger Stelle, eventuell korrespondierend mit einer einfachen Uretermündung der anderen Seite, und die andere Mündung liegt, wie Weigert sagt und auch abbildet, meist zu hoch, so daß in den meisten Fällen also der untere Ureter von der falschen Stelle ausgehen würde. Ob sich diese Angabe Weigerts an einem größeren Materiale von einseitig totaler Ureterverdoppelung bestätigen würde, vermag ich nicht zu sagen.

In einem meiner Fälle konnte ich die Weigertsche Aussage bestätigen; in Fall 3 münden beiderseits die unteren Ureteren zu hoch, nämlich an der Übergangsstelle des Trigonum Lieutaudii an seinem lateralen oberen Winkel zur übrigen Blasenschleimhaut.

Solche Fälle, in welchen der untere Ureter abnorm hoch mündet, der obere jedoch an normaler Stelle, fallen gegen die Annahme von Felix schon stark ins Gewicht, weil nach seiner Theorie der obere Ureter der accessorische sein muß, während der kaudalste Ureter normal sein sollte. Wie nun ferner die sehr zahlreichen, unvollkommenen Ureterverdoppelungen direkt gegen Felix zeugen, so müssen wir auch die unmittelbar benachbart mündenden vollkommenen Doppelureteren, welche sich um die normale Mündungsstelle streiten, als abnorme Spaltungen einer ursprünglich einfachen Ureteranlage hinstellen, da, wie oben auseinandergesetzt, diese Verdoppelung in der ersten Anlage keine ganz vollkommene gewesen sein wird.

Ernstlich in Betracht käme demnach die Felixsche Theorie nur noch für solche Fälle, in welchen ein oberer Ureter wesentlich zu weit kaudal in die Urethra oder gar in die Reste bzw. Derivate des Urnierenganges einmündet, also ursprünglich wesentlich zu hoch kranial angelegt wurde. Natürlich handelt es sich hierbei nur um sehr kleine Distanzen, so daß es kaum je möglich sein wird, eine Grenze anzugeben, über welcher kranial gelegen ein Ureter nicht mehr als Spaltungsprodukt einer einfachen Ureteranlage angesehen werden dürfte. Der Umstand, daß beide Ureteren die eine Nachniere erreichen, spricht keinesfalls für Felix, außer wenn die Nieren erheblich vergrößert sind, dagegen sind auch mehrfache Nach-

nieren kein Beweis für selbständige Anlagen, wenn nicht mindestens die kaudale Niere normale Größe hat. Man darf nicht vergessen, daß auch die Spaltung der Niere sekundär sein kann; so mündet der Ureter einer dritten Niere in Thielmanns Falle (s. bei Ahlfeld) nicht gesondert, sondern in den Ureter der Hauptniere. Sind doch auch unvollkommene Abschnürungen wie an anderen Organen, so auch an der Niere bekannt (Fall Fürstner s. bei Schwarz). Wie aber einerseits der Zusammenstellung accessorischer kranialer Ureteren mit besonderen accessorischen Nieren nicht ohne weiteres die Deutung einer abnormen phylogenetischen Rekapitulation zuläßt, so kann anderseits die letztere doch auch als Ureteranlage ohne Bildung von Nachnieren gedacht werden, zumal solche Anlagen bei Vögeln durch Schreiner bekannt geworden sind. Beispiele dieser Art Ureteren beim Menschen sind nicht sichergestellt. Anspruch auf die genannte Auffassung könnte vielleicht ein von mir (1900) beschriebener Fall von Querkanälchen des Wolffschen Ganges im Corpus uteri einer erwachsenen Frau seiner Lage nach machen, welcher jedoch an dem Mangel des typischen Ureterepithels leidet; der Mangel könnte freilich durch die fehlenden Korrelationen entschuldigt werden.

Das Resultat dieser Erörterung wäre also, daß wir die phylogenetisch rekapitulierte Mehrfachentwicklung von Ureteren in mehreren Urnierensegmenten Felix als durchaus möglich zubilligen müssen, für die überwiegende Mehrzahl der Ureterverdoppelungen jedoch zweifellos die ältere Anschauung von der Spaltung einer einfachen Anlage festhalten müssen. Für Felix kommen, wie gesagt, nur die besonders tief in Blase und Urethra oder in den Rest des Urnierenganges mündenden kranialen Ureteren in Betracht. Die Spaltung einer Anlage hat unbekannte Ursachen, deren Erörterung vorläufig spekulativ sein würde; Analogien gibt es ja an anderen einfachen Organanlagen auch; naheliegend ist ein Vergleich mit der doppelten Tube, welche phylogenetisch ebenfalls nur jederseits in der Einzahl vorkommt, und besonders hervorheben möchte ich ein von mir bei einer Neugeborenen beschriebenes Unikum von partieller Verdoppelung bzw. Spaltung des Wolffschen Ganges (Urnierenganges) vom medialen Teile des Ligamentum latum

ab und eine kurze Strecke neben dem Uterus entlang bis 2 mm etwa unterhalb des Tubenwinkels, wo sich beide Kanäle mit ihren Lumina vereinigen, während im obersten Teile des accessorischen Kanales nur die Tunica beider verbunden ist. Diese unvollkommene Verdoppelung des Urnierenganges, ganz zweifellos eine Spaltung der einfachen Anlage, steht der Ureterenverdoppelung bezüglich der Gewebsverwandtschaft am nächsten. Eine Spaltung ursprünglich einfacher Anlagen erklärt, wie gesagt, am ungezwungensten auch die größte Mehrzahl aller Ureterverdoppelungen; nur die Häufigkeit dieser Anomalie gibt Anlaß zu Bedenken, solange wir keine besondere Störung als ausreichende Erklärung ausfindig machen können. Trotzdem wären wir nach den derzeitigen Befunden eher berechtigt, eine phylogenetisch prospektive überzählige Ureteranlage kaudal vom normalen Nachnierenureter anzunehmen, als für alle Fälle mit Felix eine retrospektive accessorische Ureterenentwicklung in kranialen Urnierensegmenten.

Zusammenfassung:

Bei vollständiger Ureterverdoppelung mündet der vom oberen Nierenbecken kommende, also der „obere" Ureter, in die Blase und Urethra stets medial, oder medial und tiefer kaudal; selbst wenn der obere Ureter im untersten Teile bis an und in die Blasenwand lateral liegt, so kreuzt er noch innerhalb der Blasenwand medialwärts, um mehr medial auszumünden als der untere Ureter. Die mediale und die kaudale Mündung gehört stets dem oberen Ureter. Die von Weigert beschriebene Kreuzung der Doppelureteren in der Frontalebene ist niemals eine „vollkommene" oder definitive; die frontale Kreuzung ist nicht gesetzmäßig; der obere Ureter kann dorsal oder ventral vom unteren Ureter kreuzen; die Kreuzung kann fehlen oder sogar einseitig ventral und auf der anderen Seite desselben Individuums dorsal erfolgen. Gesetzmäßig allein ist, daß die Kreuzung, wenn vorhanden, stets zweimalig, nicht spiralig, sondern in der gleichen Ebene rückläufig wird, demnach niemals definitiv ist.

Die mit der Niere in Verbindung tretenden Ureteren sprossen aus dem Urnierengang stets hintereinander (kraniokaudal); das Mündungsgebiet des Ureters einschließlich des seine Mündung umgebenden Zellmaterials am Urnierengang erfährt in der normalen Entwicklung eine Drehung um mehr als 180°, so zwar, daß die Uretermündung, anfangs am Urnierengang dorsomedial gelegen, allmählich lateral verschoben wird und schließlich kranial von der Einmündung des restierenden Urnierenganges in die Blase mündet. Das Anlagematerial des Trigonum Lieutaudii, dem Urnierengang entnommen, erfährt durch die genannte Umlagerung der Mündungspartie eine solche Drehung, daß sie im Effekt einer kraniokaudalen Umkehr (180°) nahekommt. Nur so ist es möglich, daß der Ureter kranial vom Ductus ejaculatorius (oder Gartnerschem Gang) mündet, und nur durch die Umkehr der ganzen Mündungspartie ist erklärlich, daß beim Doppelureter der „obere“ Ureter anfänglich wirklich die kraniale Einmündung in den Urnierengang hatte und später tiefer mündet, kaudal vom unteren Ureter. — Je höher kaudal der obere Ureter ursprünglich am Urnierengang mündet, desto weiter kaudal kommt seine Mündung definitiv in Blase oder Urethra zu liegen; entsproßt der obere Ureter am Urnierengang noch weiter kranial, nämlich noch kranial von dem Anlagematerial des Trigonum Lieutaudii, so verbleibt seine Mündung an den Derivaten des Urnierenganges (Ductus ejaculatorius, Vas deferens, Samenblase, Gartnerscher Gang). Mündet der Doppelureter ursprünglich mit einer einfachen Öffnung am Urnierengange, so hängt das definitive Resultat von der Lage der Teilungsstelle ab. Ursprünglich nur annähernd vollkommene Verdoppelung kann noch definitiv vollkommen werden, indem die Teilungsstelle des Ureters noch mit in die Blasenwand einbezogen wird. In solchen Fällen wirkt die Drehung des Mündungsgebietes im letzten Stadium nur noch so weit, daß die Ureteren unmittelbar nebeneinander münden, der obere stets medial vom unteren.

Der obere Ureter kann also weder kranial noch lateral münden, sonst müßte die Drehung ausgeblieben sein und demnach der Urnierengang am oberen Ende des Trigonum münden.

Vorausgesetzt, ein accessorischer Ureter sei neben dem normalen angelegt, also etwa lateral am Urnierengange, so würde seine Mündung in die Blase weit medial zu liegen kommen, fast median; dieser Ureter wird aber das Nierenparenchym nicht erreichen. Es sei dahingestellt, ob unser kranial blind beginnender, fast median mündender Ureter (Fall 6) so entstanden ist.

Die Weigertsche frontale Kreuzung hängt von der ursprünglichen Distanz der Ureterdoppelanlagen ab; die ursprüngliche Überlagerung des oberen Ureters ventral vom unteren Ureter kann als ventrale unvollkommene Kreuzung nur bestehen bleiben, wenn die ursprünglichen Mündungen unmittelbar zusammenliegen, so daß nur der kaudalste Teil der Ureteren an der Drehung des Mündungsgebietes teilnimmt. Bei Beteiligung eines etwas größeren kaudalen Teils der Ureteren an dieser Drehung kann die ventrale Lagerung des oberen Ureters völlig aufgehoben werden. — Durch die kraniokaudale axiale Drehung und zeitweise physiologische Überdrehung der Niere wird die ventrale Lage des oberen Ureters in eine mediale verwandelt und bei Schlängelung des letzteren eventuell in eine dorsale rückläufige Kreuzung. Jedenfalls ist die Weigertsche frontale Kreuzung accidentell und entwicklungsmechanisch bedeutungslos.

Die Auffassung accessorischer Ureteren als eine phylogenetische Reminiszenz an die ursprünglich vielfachen Ureteren (Felix) kann allenfalls nur für solche Fälle Geltung haben, in welchen der obere Ureter besonders tief in Blase und Urethra oder in Ductus ejaculatorius, Vas deferens, Samenblase, Gartnerschen Gang, Vagina usw. mündet, also ursprünglich besonders hoch kranial entsprossen ist, besonders auch für solche Querkanäle des Urnierenganges, welche so weit kranial liegen, daß sie die Nachniere gar nicht erreichen. Für die übergroße Mehrzahl aller Fälle, besonders für die primär unvollkommen verdoppelten Ureteren, von denen ein Teil später noch sekundär als vollkommene Doppelureteren mit dicht benachbarten Mündungen erscheint, sowie für diejenigen Fälle, in welchen der obere Ureter an der normalen Stelle, der untere dagegen zu hoch in die Blase mündet, müssen wir eine patho-

logische Spaltung der ursprünglich einfachen Anlage annehmen. Eine ausreichende Erklärung für die Häufigkeit dieser Spaltung gibt es zurzeit nicht; das berechtigt jedoch nicht mehr zu der phylogenetischen Retrospektive von Felix als zur Annahme einer prospektiven Bedeutung der accessorischen Anlage kaudal vom normalen Ureter.

Literatur.

Bostroem, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nieren. Heft 1. Freiburg und Tübingen 1884. (Univers. Gießen, Progr. 1881 bis 1884.)

Felix, W., Entwicklungsgeschichte des Excretionssystems. Ergebn. d. Anat. u. Entw. (Merkel-Bonnet), 1903. Bd. 13, S. 592.

Derselbe, Die Entwicklung d. Harnapparates. Hertwigs Handb. d. vgl. u. exper. Entwickl. Jena 1906. Bd. III, Teil I.

Meyer, Robert, Über einen Fall von teilweiser Verdoppelung des Wolffschen Ganges bei einem neugeborenen Mädchen. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. 46, Heft 1.

Peters, Th., Über Ureterenmißbildungen. Inaug.-Diss., Freiburg i. B. 1899.

Pohlmann, A. G., Abnormalities in the form of the kidney and ureter etc. Johns Hopk. Hosp. Bull., 1905 Febr., Vol. XVI, No. 167.

Reinfelder, Ein Fall von beiderseitiger Verdoppelung der Nieren und Ureteren. Diss., München 1905.

Schreiner, Über die Entwicklung der Amniotenniere. Ztschr. f. wiss. Zoolog., 1902, Bd. 71, S. 1.

Schwarz, C., Über abnorme Ausmündungen der Ureteren und deren chirurgische Behandlung (nebst Bemerkungen über die doppelte Harnblase). Beitr. klin. Chir., 1896, Bd. 15, S. 159.

Secheyron, Des abouchements anormeaux de l'uretère. Arch. de Tocolog., 1889, Bd. 16, S. 254.

Weigert, Über einige Bildungsfehler der Ureteren. Dieses Archiv. 1877, Bd. 70, S. 490, u. Nachtrag Bd. 72, S. 131.

XXIII.
Über experimentelle, vom Magendarmkanal aus hervorgerufene Veränderungen der Leber und über die dabei gefundenen Veränderungen der übrigen Bauchorgane.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Kgl. Universität zu Neapel.)
Von
Dr. Luigi d' Amato,
Privatdozent für Pathologie und klinische Medizin.[1])

(Hierzu Taf. XIII.)

Die experimentelle Pathologie hat seit langer Zeit versucht, bei Tieren die verschiedenen Formen der Lebercirrhose hervorzurufen vermittelst einiger Stoffe, welche die klinische Erfahrung für die Lebercirrhose des Menschen für verantwortlich hält; die Untersuchungen sind aber fast allein auf die Leber beschränkt geblieben oder haben sich höchstens noch auf die Nieren erstreckt, niemand hat die übrigen Organe systematisch vorgenommen, speziell die abdominalen, welche doch bei der menschlichen Cirrhose meist mehr oder weniger verändert erscheinen.

Deswegen erschien mir eine umfassendere Betrachtung, welche auch die Milz, die Nieren, das Pankreas, den Magendarmkanal mit einschließt, nicht ohne Interesse. Wir haben wirklich in der Klinik die Überzeugung, daß gewisse Gifte, wie der Alkohol und die Produkte der Darmfäulnis, bei langer Einwirkung auf den menschlichen Organismus eine Lebercirrhose zu erzeugen imstande sind, andererseits finden wir auf dem Leichentisch bei Cirrhose nicht nur die Leber verändert, sehr häufig ist auch die Milz, der Magendarmkanal usw. in Mitleidenschaft gezogen.

Welche Beziehungen bestehen nun zwischen den Veränderungen dieser Organe und denen der Leber? Sind vielleicht die Veränderungen der Leber das Erste und die der übrigen Bauchorgane infolge von Zirkulationsstörungen in der Leber sekundär entstanden? Oder muß man vielmehr daran denken,

[1]) Übersetzt von Dr. Carl Davidsohn, Berlin.

daß die Veränderungen der anderen Bauchorgane mit denen der Leber gleichzeitig einhergehen infolge einer schädlichen Wirkung, welche gleichmäßig die übrigen Organe wie die Leber trifft.

Eine Frage, die für die Pathologie des Menschen von großer Bedeutung und ganz und gar nicht einfach zu lösen ist, darf man nicht durch Tierexperimente zu lösen hoffen, mir schien für derartige Untersuchungen die Frage nicht unwichtig zu sein, ob diejenigen Substanzen, welche sicher die Tierleber verändern, auch an den übrigen Bauchorganen ihre schädliche Wirkung in ähnlicher Weise äußern würden.

In diesem Sinne habe ich die folgenden Versuche angestellt, von denen ein Teil unter meiner Leitung von dem Doktoranden Janucci ausgeführt wurde, der sie für seine Dissertation verwendete.

Die von den verschiedenen Autoren benutzten Stoffe zur Erzeugung einer Lebercirrhose sind in erster Linie die Alkohole und in zweiter, in neuester Zeit, die verschiedenen Produkte der Darmfäulnis. Mit Alkohol gibt es seit langer Zeit zahllose Versuche. Schon 1852 hielt Dahlström Hunde monatelang unter Alkoholfütterung zur Erzeugung einer Lebercirrhose; seine Resultate waren negativ, aber trotzdem blieb die experimentelle Inangriffnahme dieser Frage bis auf die jetzige Zeit dauernd auf der Tagesordnung. Ich will nur ganz kurz die Schlüsse der verschiedenen Beobachter angeben.

1853 hatte Duchek gleich negative Resultate, seine Hunde waren aber nicht sehr lange mit Alkohol behandelt.

Kremiansky fand 1868 nicht scharf begrenzte Veränderungen in Leber und Nieren.

Magnan fand 1869 fettige Degeneration der Leber.

1870 fand Ruge bei Hunden und Kaninchen nach drei Monate langer Alkoholbehandlung Hyperämie des Magens, in der Leber fand er fettige Degeneration, besonders im Zentrum der Läppchen.

Zénon Pupier experimentierte 1873 mit verschiedenen alkoholischen Flüssigkeiten (Wein, Absinth, Alkohol) an Hühnern und Kaninchen und fand in der Leber Gefäßerweiterungen und fettige Degeneration der Leberzellen. 1888 nahm er die Versuche wieder auf, ergänzte sie und kam zu dem Schlusse, daß der Absinth interstitielle Hepatitis mit Neubildung von Bindegewebe erzeugt, daß der Rotwein eine fettige Degeneration macht, und daß der Weißwein vorzugsweise Parenchymschädigungen, in zweiter

Linie interstitielle Störungen bringt, während der absolute Alkohol ebenfalls interstitielle und parenchymatöse Veränderungen hervorruft, aber weniger starke als der Absinth.

1879 fand Sabourin ausgedehntere fettige Degeneration im Zentrum der Lobuli.

Etwas später stellten 1884 Dujardin-Beaumetz und Audigé Versuche an 18 Schweinen an, die mit Methylalkohol, Branntwein, Absinth ungefähr drei Jahre lang gefüttert waren. Die Sektion zeigte: Hyperämie des Magens, Stauung in der Leber, histologisch keine Spur einer interstitiellen Hepatitis.

1887 nahmen Strauss und Blocq für ihre Versuche Kaninchen, die sehr lange (bis zu einem Jahre) Mischungen von Äthyl- und Amylalkohol erhalten hatten. Bei der Sektion fand sich nun: Hyperämie der Magenschleimhaut mit Schleimbelag. Leber: Volumen vermehrt, dabei glatt, histologisch zeigte sich ein Auftreten von perilobulären embryonalen Zellen, besonders von periportal gelegenen. Die Rundzellenhaufen waren reichlicher um die Gallengänge als um die Blutgefäße herum. An einigen Stellen verbreitete sich die kleinzellige Infiltration auch in die Zellenzwischenräume, wo man einige Bindegewebsfasern fand. Die Lebervenen und Leberzellen waren vollständig intakt. Auch bei einem ein Jahr lang unter Alkoholfütterung gehaltenen Kaninchen fanden sich dieselben Veränderungen, obwohl in einem geringeren Grade, die Autoren konnten Faserbildung im embryonalen Gewebe nicht sehen.

Mairet und Combemale sowie Straßmann fanden nur fettige Degeneration.

Afanassijew behandelte Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse mit absolutem und Amylalkohol und fand fettige Infiltration in den Sternzellen und darauf fettige Degeneration in den peripherisch gelegenen Leberzellen, Lymphstauung und bei den Kaninchen Rundzelleninfiltrationen um die Gallengänge.

Mit Injektionen von kleinen Dosen in die Vena portae fand er Zellendegeneration, Kapillarenerweiterung und Stauung, mit größeren Dosen vollständige Nekrose.

Tobaldo beobachtete, daß bei Anwendung von Alkohol, Rotwein, Weißwein während eines Monats eine Vermehrung des Leberbindegewebes auftrat, während der Branntwein nur fettige Degeneration der Zellen hervorbrachte.

Kahlden gelang es 1891 mit Äthylalkohol allein bei Hunden, Kaninchen, Gänsen, Hühnern, Tauben Läsionen der Leberzellen hervorzurufen.

Laffitte machte 1892 an vielen Kaninchen seine Versuche und fand im Magen eine mehr oder weniger starke katarrhalische oder sklerosierende Entzündung, in der Leber Hyperämie der Kapillaren, welche erweitert zu sein schienen. Deutliche Bindegewebswucherung konnte nicht gesehen werden, aber die Leberzellen zeigten mehr oder weniger schwere Ver-

änderungen, welche in den weiter vorgeschrittenen Fällen bis zur Atrophie kamen. An Arterien und Venen fanden sich keine Veränderungen.

Im selben Jahre teilte de Rechter mit, bei intensiven Alkoholdosen an Hunden eine akute Verfettung gesehen zu haben, eine perivaskuläre Cirrhose aber dann, wenn der Alkohol in kleinen Dosen längere Zeit gegeben wurde.

Grandmaison fand nach Alkoholinjektionen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen kleinknotige embryonale Sklerose.

Im Jahre 1895 gelang es Mertens mit Alkohol, späterhin auch mit Chloroform, bei Kaninchen eine typische Cirrhose mit höckeriger Oberfläche hervorzurufen. Zuerst waren Leberzellenveränderungen da, darauf entwickelte sich das Bindegewebe, welches von den Portalgefäßen ausgehend sich in die Läppchen gegen die Zentralvenen hin erstreckte.

Endlich fanden Joffroy und Servaux 1897 nach acht Monate langer Alkoholbehandlung der Hunde die Leber normal.

Jüngst hat Jovine die Untersuchung vom pediatrischen Gesichtspunkte aus wieder aufgenommen; er hat junge Hunde und kleine Kaninchen mit Alkohol vergiftet, um zu sehen, ob ihre Leber besser als die der erwachsenen Tiere Widerstand leistete. Er fand, bei langem Vorgehen kann man in der Leber junger Tiere Zellenveränderungen (fettige Degeneration) und eine leichte Diapedese runder Zellen an den portalen Ästen feststellen, Veränderungen, welche ihm weniger deutlich zu sein schienen als bei gleichbehandelten ausgewachsenen Tieren.

Friedenwald berichtet vor kurzem über 120 Kaninchen, die er bis zu vier Jahren behandelt hat mit täglichen Dosen von 5—8 g absolutem Alkohol in verdünntem Zustande, er konnte aber in keinem Falle auch nicht einmal eine beginnende Cirrhose entdecken.

Es ist ein Verdienst der französischen Schule, die experimentelle Pathologie der Leber nach einer anderen Richtung gelenkt zu haben. Boix ging 1894 von einer klinischen Mitteilung aus, die Budd zuerst aufgestellt hatte, die später von Hanot und von ihm selbst weiter ausgebaut worden war, daß gewisse Formen von Lebercirrhose chronischen Magendarmstörungen zuzuschreiben wären, er wollte wissen, welche Wirkung auf die Leber gewisse Substanzen ausüben würden, die sich bekanntermaßen im Darm besonders bei chronischer Dyspepsie bildeten. Er prüfte daher die Wirkung der Butter-, Milch-, Valerian-, Essig-, Oleïn-, Palmitin-, Stearin-, Margarin-, Oxalsäure, der Aldehyde, Acetone, des Pfeffers, lebender Colikulturen, der Toxine dieser Mikroorganismen, des Faeces-Extraktes.

Von allen diesen Substanzen haben nun, wie Boix sagt, eine bindegewebsbildende Wirkung in deutlicher Weise die Butter- und die Milchsäure und vor allem die Essigsäure. Das Coli-Toxin hat eine verhärtende Wirkung, wenn die auf die Leber einwirkende Dosis nicht sofort die Leberzellen zerstört.

Reale untersuchte im Jahre darauf die Wirkung des Phenols auf die Hundeleber, er erhielt aber negative Resultate.

1896 rief Frisco in Leber und Nieren von Kaninchen parenchymase und interstitielle Veränderungen hervor mit Fäulnisprodukten von ais und Fleisch.

1897 versuchte Rovighi das Indol, Skatol und Phenol in chemisch iner Darstellung; es gelang ihm, mit diesen Substanzen in der Leber von aninchen und Meerschweinchen Blutstauungen, Zellenveränderungen und leinzellige Infiltration hervorzurufen.

Im selben Jahre teilte Inghilleri seine Untersuchungen mit, die er der Weise angestellt hatte, daß er Tieren den Mageninhalt von Menchen, die an atrophischer Cirrhose und an Magenerweiterung litten, verütterte.

Er fand dann eine Gastritis mucosa, und in der Leber traf er auf eränderungen, die vom Bindegewebe und von den Gefäßen ausgingen, eränderungen, welche je nach der Dauer der Versuche von einer Stase nd Rundzelleninfiltration bis zur Ausbildung neuen Bindegewebes und is zur Neubildung von Blut- und Gallengefäßen fortschritten.

Inghilleri wandte bei den Tieren auch die Gärungsprodukte der Nahrungsmittel in vitro (Brot, Fleisch, Milch, Wein usw.) an und sah, laß sie dieselbe Wirkung, aber schneller und stärker, hatten wie die vorher enannten Substanzen.

Auch der lange Zeit angewandte Alkohol war nach den Beobachtungen des Autors imstande, in der Leber die gleichen Veränderungen hervorzurufen.

1898 hatte Caporali, der die für Infektionen etwa prädisponierende Wirkung der Autointoxikationsprodukte prüfen wollte, Kaninchen mit verschiedenen chemisch reinen Substanzen behandelt, wie z. B. mit Kresol, Aceton, Phenol, Indol, Neurin; er fand, daß diese Substanzen an verschiedenen Organen schädliche Wirkungen entfalteten.

Es ist hierbei jedoch zu bemerken, daß sich der Autor, nach den ausführlicheren Angaben in seiner Arbeit, nur der intraperitonäalen Injektionen bediente, die sich höchstens auf einen Monat hin erstreckten.

1900 nahm Tinozzi einige Versuche von Boix wieder auf und erweiterte sie, er unterwarf seine Kaninchen und Hunde der Einwirkung des Pfeffers und der Pfefferschote auf dem Magenwege und fand in der Leber der Kaninchen Veränderungen der Leberparenchymzellen und kleinzellige Infiltration um die Blut- und Gallengefäße, in der Leber der Hunde vorzugsweise parenchymatöse Veränderungen.

Meine Experimente führte ich an Kaninchen und Hunden aus.

Als giftige Substanzen nahm ich: 1. alkoholische; 2. ein wohl bestimmtes Produkt der Darmfäulnis: die Buttersäure; 3. Produkte der Rindfleischfäulnis.

Von alkoholischen Substanzen bevorzugte ich Mischungen von Äthyl- und Amylalkohol, nach den Angaben von Strauss und Blocq, welche, wie aus den oben erwähnten Untersuchungen hervorgeht, mit solchen Mischungen interessante Resultate erzielten, es scheint in den käuflichen Spirituosen, die zum Trinken bestimmt sind, in der Tat häufig Amylalkohol vorhanden zu sein und von ihm die schädliche Wirkung auszugehen.

Hunden wurde fast täglich eine Mischung eingegossen, die aus Äthylalkohol von verschiedener Konzentration (30 bis 80 Grad) in verschiedener Menge (10 bis 35 ccm) und aus Amylalkohol in viel kleinerer Menge (1 bis 5 ccm) zusammengesetzt war. Um mechanische Läsionen mit der Sonde auszuschalten, wurde die Flüssigkeit in folgender Weise eingegossen: während ein Diener die Kiefer des Tieres auseinanderhielt, wurde ein Trichter so tief wie möglich in den Rachen eingeführt, in den Trichter die Flüssigkeit gegossen, welche, direkt auf den Pharynx treffend, reflektorische Schluckbewegungen auslöste, das Tier war daher auch gegen seinen Willen zu schlucken gezwungen.

Was die Fäulnisprodukte anbetrifft, so habe ich mich, nach dem Vorgange von Inghilleri, des Mageninhalts eines Gastroektatikers bedient. Das war aber sehr unbequem, weil es nicht sicher war, für mehrere Monate einen Kranken mit Magenerweiterung zur Verfügung zu haben.

Ich zog deswegen die in vitro zur Fäulnis gelangten Stoffe vor, um so mehr, als Inghilleri gezeigt hatte, daß deren Wirkung auf die Tierleber genau dieselbe ist, wie die der Fermentationen aus dem Menschenmagen.

Aber anstatt eine Mischung von Nahrungsmitteln zu nehmen, wie es Inghilleri getan hatte, zog ich es vor, nur das eine, Fleisch, zu benutzen, dessen Fäulnisprodukte eine genau bestimmte Giftigkeit haben. Frisco und Fornario haben in letzter Zeit gezeigt, daß die verschiedenen pflanzlichen und tierischen Gewebsarten Fäulnisprodukte von verschieden starker Giftigkeit liefern, das Rindfleisch steht unter den Geweben, welche hochgradig toxische Fäulnisprodukte liefern, obenan.

Ein halbes Kilo Rindfleisch, frei von Fett, wird in Stücke geschnitten, kommt in einen großen Kolben mit zwei Liter Wasser und bleibt bei Zimmertemperatur 4—5 Tage stehen, sobald der fötide Geruch die vorgeschrittene Fäulnis anzeigt, wird das so erhaltene Fleischwasser der Nahrung des Tieres beigemischt, in Dosen von 15—30 ccm bei Hunden, 10—20 ccm bei Kaninchen; es wurde mit dem Trichter in der oben beschriebenen Weise den Tieren eingeführt.

Ich wollte nicht Untersuchungen über die Giftigkeit der Fäulnisprodukte des Fleisches anstellen, sondern nur mit solchen Produkten experimentell eine chronische Intoxikation hervorrufen unter Bedingungen, die den beim Menschen gefundenen möglichst ähnlich wären; es schien mir deswegen besser, das Fleischwasser nicht durch ein Chamberland-Filter zu schicken, sondern in toto den Tieren beizubringen. Dabei bestand aber die Gefahr, leicht eine Infektion zu erzeugen neben einer Vergiftung, bei vorsichtigem Zuwerkegehen konnte indes in dem größeren Teil der Versuche diese Gefahr beschworen werden, so daß ich die Tiere vier Monate lang zu Versuchen benutzen konnte und sie schließlich töten mußte, da sie nicht von selbst eingingen.

Übrigens ist auch bei steriler Fütterung die Gefahr der Infektion nicht vollständig auszuschalten, weil bei solchen Fällen, nach Untersuchungen von Frisco, leicht sekundäre Infektionen vom Darm aus erfolgen.

Wenn die Dosis des Fleischwassers nicht sehr groß war, fraßen die Tiere ruhig weiter und behielten ihre Lebhaftigkeit bei, wenn sie aber etwas mehr davon erhielten, zeigten sie sich niedergeschlagen, fraßen nicht ihre täglichen Rationen. Dann genügte es meist, für einige Tage die Darreichung des Fleischwassers auszusetzen, um die Tiere sich wieder erholen zu lassen, aber manchmal gingen sie trotz dieser Maßnahmen dennoch unter den von anderen Untersuchern geschilderten Symptomen zugrunde.

Die Sektion wurde jedesmal so schnell wie möglich nach dem Tode ausgeführt, nach der Tötung eines Tieres schloß ich jedesmal sofort die Sektion an, die Organstückchen kamen dann sehr schnell in die Fixierungsflüssigkeiten. Zenkersche

und Flemmingsche Lösung wurden ständig benutzt, die Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin, Saffranin usw. gefärbt.

Die jedesmal zur Untersuchung genommenen Organe waren: Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Magen, meist auch noch die Nebennieren und der Dünndarm (Duodenum).

Bei den mit Buttersäure und Fäulnisprodukten behandelten Tieren wurde auch der Zirkulationsapparat genau untersucht, darüber werde ich in einer weiteren Publikation berichten, welche sich auf die sogenannte experimentelle Atheromatosis bezieht.

Ich möchte meine jetzigen Veröffentlichungen auf die Untersuchung der Bauchorgane beschränken, nicht weil ich glaube, daß die giftige Wirkung der benutzten Substanzen sich allein auf diese Organe erstreckt, es gibt besonders klinische Beobachtungen, welche die Annahme zulassen, daß die Wirkung auch die nervösen Zentralorgane betrifft, ebenso das Blut und die hämatopoetischen Organe, ich tat es nur, um die Zahl der schon beträchtlich vielen Untersuchungen, die ich ausführen mußte, nicht noch weiter zu vergrößern.

A. Experimente mit gefaultem Fleisch.

Versuch I. Kaninchen von 1800 g, Dauer 19 Tage. Es erhielt 3 Tage lang 10 ccm Fleischwasser, in den folgenden 14 Tagen je 20 ccm; am 18. Tage verfiel es plötzlich sehr, am 19. trat der Tod ein. Sektion 2 bis 3 Stunden p. m. Gewicht 1500 g.

Es fand sich eine starke Stauung aller Bauch- und Brusteingeweide, besonders weich war die schwärzlich aussehende Milz.

Histologische Untersuchung. Leber: sehr starke Hyperämie der Venen und Kapillaren. Perilobulär finden sich hämorrhagische Infiltrationen, welche an einigen Stellen von kleinzelligen Infiltrationen umgeben sind. Große Mengen Hämosiderin perilobulär und in Leberzellen. Einige Lobuli erscheinen ganz nekrotisch. Die Zellreihen sind infolge der Hyperämie verschmälert, die Zellen an vielen Stellen atrophisch, mit Vacuolen versehen, schließlich ganz nekrotisch. Neben den hämorrhagischen Infiltrationen sah man weder im Innern noch außen an den Lobuli kleinzellige Infiltrationen, auch keine fettigen Degenerationen.

Pankreas: starke Hyperämie, hämorrhagische Infiltrate von Rundzellenherden umgeben, die sich bis in die anliegenden Läppchen hinein erstrecken. Pankreaszellen an einigen Stellen nekrotisch. Keine fettige Degeneration.

Nieren: starke Hyperämie, sehr ausgedehnte Nekrose der Nierenepithelien sowohl in der Rinden- wie in der Markschicht. Spärliche Rundzellenhaufen.

Milz: verstreute nekrotische Herde in der Pulpa. Sehr starke Hyperämie, große Mengen von Pigment- und Fettkörnchenzellen: einige großkernige Knochenmarkszellen. An einigen Stellen Rundzellenhaufen an den Trabekeln, deren Zellen blaß und schließlich auch ganz nekrotisch sind.

Magen: starke Hyperämie aller Schichten, Nekrose einiger Drüsenzellengruppen. Starke Hyperämie der sympathischen Ganglien mit deutlichen Veränderungen der Ganglienzellen.

Duodenum: Hyperämie in allen Schichten, mit Nekrose einiger Drüsenzellengruppen.

Nebennieren: Hyperämie aller Zonen, die Zellen der Substantia glomerulosa und der Markschicht zeigen ausgedehnte und schwere nekrobiotische Veränderungen.

Versuch II. Kaninchen von 1370 g, Dauer des Versuchs 40 Tage. Vom 6. bis 20. April erhielt das Tier täglich 10 ccm Brühe, da es krank zu sein schien, wurde bis zum 24. die Darreichung ausgesetzt, dann hatte sich das Tier erholt, sie wurde nun wieder aufgenommen, erst mit 10, darauf mit 20 ccm, am 17. Mai wurde das Tier getötet.

Das Gewicht betrug 1050 g. Sektion sofort nach dem Tode ausgeführt, es fand sich eine starke Stauung in allen Bauchorganen, auch die Herzmuskulatur war hyperämisch.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: starke Hyperämie der Venen und Kapillaren. Einige Blutinfiltrationen, leichte Rundzellenanhäufung um die Läppchen herum, die sich auch ein wenig in die Kiernanschen Spalten fortsetzen.

Die Leberzellbalken sind verschmälert infolge der Hyperämie der Kapillaren, an einigen Stellen sind sie deutlich atrophisch, an anderen befinden sie sich im Zustande der trüben Schwellung, der Vacuolenbildung oder endlich des Kernschwundes. Auch leichte fettige Degeneration ist zu finden.

Nieren: starke Hyperämie. Alte hämorrhagische Infarcte, in Bindegewebe umgewandelt. Rundzellenentwicklung nicht deutlich. Nierenepithelien im Zustande trüber Schwellung oder nekrotisch; nur wenige Epithelzellen sind wohl erhalten. Keine fettige Degeneration.

Pankreas: geringe Hyperämie, an einigen Stellen scheinen die Zellen wohl erhalten zu sein, an anderen aber vacuolisiert, ohne Kern oder schließlich im Zustande des Zerfalls des Protoplasmas. Dasselbe sieht man auch an den Zellen der Langerhansschen Inseln.

Milz: sehr starke Hyperämie, an einigen Stellen handelt es sich um wahre Blutaustritte von großer Ausdehnung in die Pulpa oder auch ins Gewebe der Trabekel. Die Noduli lymphatici sind vergrößert. Hier und da findet man in der Pulpa kleine Bezirke, wo alle Teile nekrotisch sind. Geringe Mengen Blutpigment.

Magen: starke Hyperämie. In der Schleimhaut leichte Vermehrung der Rundzellen, einige Drüsenzellen sind nekrotisch. In den Ganglien des Auerbachschen Plexus findet sich eine leichte Vermehrung der Bindegewebs- und eine schwere Schädigung der Nervenzellen.

Darm: deutliche Hyperämie. Leichte Rundzelleninfiltration im interstitiellen Gewebe der Schleimhaut.

Versuch III. Kaninchen von 2170 g. Dauer des Versuchs 44 Tage. Vom 6. bis 12. August täglich 10 ccm Brühe, vom 13. bis 20. täglich 20 ccm. Vom 21. bis 24. wird pausiert, weil das Tier krank ist. Vom 25. April bis zum 20. Mai erhält es täglich wieder 20 ccm Brühe. Am 21. Mai wird es getötet. Es war stark abgemagert und wog nur noch 1310 g. Bei der Sektion sieht man, wie gewöhnlich, eine starke Stauung in allen Bauchorganen.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: sehr starke Hyperämie der Venen, Arterien und Kapillaren. Im interlobulären Bindegewebe deutlich Rundzelleninfiltration, besonders um die Gallengänge herum, diese Infiltrate erstrecken sich auch ein wenig auf die Peripherie der Läppchen und in die Kiernanschen Spalten hinein, mit Neigung zur Lappenbildung (vgl. Taf. XIII, Fig. 1).

Die peripherischen Leberzellen weisen alle Grade der Nekrose auf, von der trüben Schwellung bis zum Zerfall des Protoplasmas und dem Kernschwund. Leberzellbalken verschmälert nicht nur wegen der Ausdehnung der Kapillaren, sondern an einigen Stellen auch infolge des nekrotischen Zerfalls einiger Zellen.

Große Mengen von gelbbraunem Pigment. Beginnende fettige Degeneration.

Pankreas: starke Hyperämie. Weder ist eine Bindegewebsvermehrung noch eine kleinzellige Infiltration zu bemerken. Die Zellen der Läppchen und der Inseln sind hier und da nekrotisch, man findet Hämorrhagien auch im Innern der Ausführungsgänge. Keine fettige Degeneration.

Milz: starke Hyperämie und Vorhandensein von gelblichem Pigment. An einigen Stellen sieht man wirkliche Blutaustritte. Die Malpighischen Körperchen sind vergrößert.

Nieren: sehr starke Hyperämie. Auch findet sich hier eine deutliche Rundzelleninfiltration, besonders in der Marksubstanz; bei weitem stärker sind jedoch die Parenchymveränderungen, welche alle Abschnitte der Tubuli uriniferi betreffen, besonders aber die Epithelien der Tubuli contorti und der Tubuli recti. Die Glomeruli sind stark hyperämisch und kleinzellig infiltriert. Keine fettige Degeneration.

Magen: im Fundus leichte Rundzellenanhäufung in der Schleimhaut mit Desquamation und Nekrose einiger Drüsenzellen, besonders der Hauptzellen. Einige Drüsen scheinen auch direkt zerstört zu sein. Weiter vorgeschrittene Parenchymveränderungen und leichte interstitielle bemerkt man auch an den Ganglien der Magenwand.

Duodenum: gleiche Veränderungen wie am Magen. aber weniger ausgesprochen.

Nebenniere: in der Zona glomerulosa starke Hyperämie mit einigen Blutaustritten, die Zellen erscheinen in weiter Ausdehnung nekrotisch mit Abblassen oder Schwund des Kerns und Vacuolisierung oder Zerfall des Protoplasmas. In der Zona reticularis sind diese Veränderungen weniger deutlich, am weitesten vorgeschritten sind sie in der Markschicht, wo fast keine Zelle gut erhalten ist.

Versuch IV. Hund von 6000 g, Dauer 17 Tage.

Vom 17. bis 21. März erhielt er 15 ccm Brühe täglich, vom 22. bis 31. 30 ccm. Am 1. und 2. April erhielt er 15 ccm, da er krank zu sein schien. Tod am 3. April.

Starke Abmagerung, Gewicht nur noch 3400 g.

Bei der Sektion findet sich eine starke Stauung in allen Bauchorganen.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: äußerste Hyperämie, einige Blutaustritte. Leichte kleinzellige Infiltration um die Gefäße, an einigen Stellen ist dieselbe auch im Innern der Läppchen zu bemerken. Die Leberzellenreihen sind verschmälert infolge der Füllung der ausgedehnten Kapillaren, sie sind im Zustande starker Trübung und an einigen Stellen sind sie atrophisch und nekrotisch.

Pankreas: sehr starke Hyperämie. Blutige Infiltrationen des Gewebes, ausgedehnte nekrotische Herde, die fast das ganze Läppchen einnehmen. Ziemlich deutliche Nekrose der Inselzellen. Auch die Pankreaszellen sind an vielen Stellen gekörnt und vacuolisiert. Keine Vermehrung interstitiellen Gewebes.

Milz: Hyperämie und Blutaustritte in der Pulpa und im Innern der stärkeren Trabekel. Viel Blutpigment. Malpighische Körperchen vergrößert.

Nieren: sehr starke Hyperämie, leichte Rundzelleninfiltration, besonders deutlich in den Glomeruli ausgedehnte trübe Schwellung und an einigen Stellen Nekrose der Epithelien. Einige Blutungen sind von Rundzellen umgeben.

Magen: sehr starke Hyperämie aller Schichten der Wand. Wenig ausgedehnte Nekrose der Drüsenzellen, leichte Vermehrung der Rundzellen, sehr deutliche Schädigungen an den Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus.

Versuch V. Hund von 5200 g Gewicht. Dauer des Versuchs 65 Tage. Vom 4. bis 9. April täglich 15 ccm Brühe, vom 10. bis 24. 30 ccm, vom 25. bis 30. Pause, Wiederaufnahme des Versuchs am 1. Mai, bis zum 8. Juli täglich 30 ccm Brühe.

Der Tod trat am 9. Juli ein. Gewicht 3530 g. Bei der Sektion, wenige Stunden nachher vorgenommen, findet sich, wie gewöhnlich, eine Stauung in allen Bauchorganen. Die Magenschleimhaut ist von Schleim dicht bedeckt; in der Submucosa einige Hämorrhagien.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: das erste, was in die Augen fällt, sind die ausgedehnten hämorrhagischen Infiltrationen, die viele Läppchen einnehmen. Einige derselben sind frisch, andere alt und schon in Bindegewebsumwandlung. An vielen Stellen findet sich gelbbraunes Pigment abgelagert. Die Leberzellbalken sind stark verschmälert und durch die dazwischen liegenden stark gefüllten Kapillaren voneinander entfernt, an vielen Stellen liegt zwischen den Zellreihen auch Detritus, da, wo die Zellen schon zum Teil nekrotisch geworden sind. Dann sind die Reihen an einigen Stellen unterbrochen, man sieht Gruppen von 2 bis 4 oder mehreren großenteils atrophischen Zellen. Rundzellen finden sich zwischen den Balken nur an vereinzelten Stellen in bemerkenswerter Menge.

Die perilobulären Venen sind stark mit Blut gefüllt und von einem nekrotischen Hof umgeben. Um die kleinen Gallenkanäle, weniger um die Venen, bemerkt man eine leichte Anhäufung von Bindegewebszellen. Nur an wenigen Stellen sind die portalen Räume mit Bindegewebsfasern gefüllt. Auch die Venulae centrales sind stark erweitert und mit Blut gefüllt, fast alle von einer nekrotischen Zone umgeben. Nur um wenige derselben findet sich der Beginn einer Rundzellenanhäufung. Wenig fettige Degeneration.

Pankreas: nicht sehr bemerkenswerte Hyperämie, aber auch an einigen Langerhansschen Inseln.

Keine Bindegewebsvermehrung, weder peri- noch intralobulär. Die Inseln scheinen an Zahl und Größe vermehrt. An einigen derselben findet sich eine kaum wahrnehmbare kleinzellige Infiltration. Ihre Zellen sind großenteils gut erhalten. Aber an einigen Stellen, da, wo die Pankreasläppchen verändert sind, sieht man auch viele Inselzellen im Zustande der Nekrose. An einigen Stellen ist ein ganzer Acinus oder auch Lobulus von der Nekrose betroffen. An wenigen Stellen finden sich kleinzellige Infiltrationen um die Nekrosen herum. Rundzellenhaufen finden sich nur vereinzelt neben den Acini.

In einigen Ausführungsgängen findet sich Blut infolge einer Hämorrhagie der Wand. Keine fettige Degeneration.

Milz: einige blutige Infiltrationen, besonders im Innern der Trabekel. deren Gewebe an vereinzelten Stellen nekrotisch ist. Einige Knochenmarkszellen (Myelocyten), viele großkernige Knochenmarkszellen, große Mengen von Hämosiderinklumpen. An einigen Stellen finden sich Risse, an denen die Pulpazellen nekrotisch geworden sind. Keine deutlichen Zeichen einer Bindegewebsreaktion.

Nieren: Hyperämie besonders in der Marksubstanz. In der Rinde ist kleinzellige Infiltration der Glomeruli zu bemerken. Ausgedehnte Nekrose der Epithelien der Tubuli contorti, ihr Lumen ist von Zellendetritus voll. Das Epithel der Henleschen Schleifen ist etwas besser erhalten. Ausgedehnt nekrotisch ist dagegen wieder das Epithel der Sammelröhren und der Tubuli recti, zum größten Teil ist es zerstört.

Sehr verbreitet ist die kleinzellige Infiltration, besonders in der Rinde, wo man auch alte Blutextravasate findet, zum Teil schon in Organisation.

Magen: hier und da in der Schleimhaut nekrotische Herde, in denen die Drüsen ganz oder fast ganz zerstört sind. Geringe Rundzellenanhäufung. Parenchymatöse und interstitielle Veränderungen an den Ganglien in der Wand.

Duodenum: dieselben Veränderungen wie am Magen, aber etwas weniger deutlich.

Nebennieren: die Zellen der Zona glomerulosa erscheinen hier und da schlecht erhalten, blaß, mit Vacuolen versehen, einige von Rundzellen umgeben. Die Zellen der Zona reticularis sind besser erhalten, in der Markschicht sind einige gut erhalten, andere sehen nekrotisch aus.

Auch die interstitiellen Veränderungen sind ziemlich vorgeschritten, man findet im Mark eine mäßige Menge runder Zellen.

Versuch VI. Hund von 7700 g Gewicht, Dauer 71 Tage. Vom 1. bis 7. Mai erhielt er täglich 15 ccm Brühe, vom 8. bis 25. je 30 ccm, vom 26. bis 30. Pause, weil er krank war, am 1. Juni erhält er 15 ccm und vom 2. Juni bis zum 10. Juli je 30 ccm.

Er war stark abgemagert, hielt sich aber ziemlich frisch und fraß seine täglichen Rationen.

Am 10. Juli wurde er getötet. Gewicht 3900 g. Bei der unmittelbar darauf vorgenommenen Sektion fand sich die gewöhnliche Stauung in allen Baucheingeweiden. Magenschleimhaut mit Schleim bedeckt. Aorta thoracica und abdominalis von zahlreichen großen Kalkherden deformiert.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: große Blutungen mit kleinzelliger Infiltration ringsum. Starke Hyperämie. Leberzellbalken verschmälert. Sehr starke Nekrose der Leberzellen. An einigen Stellen sind alle Läppchen nekrotisch. Um die peri- und intralobulären Venen kleinzellige Infiltration, welche nur an wenigen Stellen in die Läppchen hineingeht. Deutliche Vermehrung des Fettes in den Zellen.

Pankreas: starke Hyperämie, diffuse Nekrose der Parenchymzellen, welche vacuolisiert, atrophisch, verlagert und schließlich zerstört sind. Keine fettige Degeneration.

Milz: diffus nekrotische Herde in den Trabekeln, ausgedehnte Blutungen in der Pulpa mit sehr deutlicher Reaktion des Bindegewebes. An einigen Stellen scheint das Gewebe der Trabekel hyalin verändert zu sein. Malpighische Körperchen vergrößert.

Nieren: sehr starke Stauung, besonders in den Glomeruli, an einigen Stellen alte Blutungen im Zustande der Organisation. An einigen Stellen der Rindensubstanz ist die kleinzellige Infiltration stark ausgesprochen, während man an anderen Orten nur eine ausgedehnte Nekrose der Epithelien der Kanälchen findet. An wenigen Stellen ist das Nierenparenchym vollständig durch junges Bindegewebe ersetzt. Das Epithel

der Tubuli recti ist ganz nekrotisch. In der Marksubstanz herrschen die parenchymatösen Veränderungen vor. Das Epithel der Henleschen Schleifen scheint ein bischen besser erhalten zu sein. Eine fettige Degeneration findet sich nur an einigen Epithelzellen der gewundenen Kanälchen und der Schaltstücke.

Magen: starke parenchymatöse und interstitielle Entzündung, an einigen Stellen sind die Drüsen stark nekrotisch, die Muskelfasern scheinen hier und da hypertrophisch zu sein. An den Ganglien sieht man deutliche parenchymatöse Veränderungen, die interstitiellen treten wenig hervor.

Darm: die Veränderungen sind ein bischen weniger vorgeschritten als im Magen.

Nebennieren: sehr starke Hyperämie, am meisten in der Markschicht, wo sich ausgedehnte Blutungen vorfinden. Kleinzellige Infiltration wenig deutlich, besonders an der fibrösen Kapsel und an der Zona glomerulosa zu sehen. Sehr ausgebreitete Zellennekrose, besonders im chromaffinen Gewebe, das fast gänzlich zugrunde gegangen ist.

Versuch VII. Hund von 7000 g Gewicht, Dauer des Versuchs 71 Tage.

Vom 1. bis 12. Mai erhielt er 15 ccm Brühe, die er in den ersten 4 Tagen schlecht vertrug. Vom 12. bis 25. je 30 ccm, vom 26. bis 30. ließ man ihn in Ruhe, am 1. Juni erhielt er 25 ccm, vom 2. Juni bis 10. Juli 30 ccm.

Er war abgemagert, aber ziemlich lebhaft und wies die Nahrung nicht zurück. Am 11. Juli wurde er getötet, Gewicht 3800 g. Bei der Sektion Stauung in allen Organen, Magenwand mit Schleim bedeckt, aber ohne Hämorrhagien. Die Aorta war an verschiedenen Stellen deformiert.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: sehr starke Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, einige in bindegewebiger Umwandlung. Die Leberzellbalken sind verschmälert durch die mit Blut überfüllten Kapillaren. Viel gelbbraunes Pigment. Die Leberzellen zeigen eine ausgedehnte Vacuolisation und fettige Degeneration und sind an vielen Stellen atrophisch. Kleinzellige Infiltration sehr spärlich um die Gallengänge.

Pankreas: geringe Hyperämie, ziemlich ausgedehnte Nekrose der Parenchymzellen, von denen viele atrophisch sind, mit Vacuolen versehen, kernlos, in Zerfall begriffen. Die Langerhansschen Inseln sind an Zahl nicht vermehrt, wenige von ihnen zeigen die oben geschilderten nekrotischen Veränderungen.

Milz: sehr starke Hyperämie. Nekrotische Herde und blutige Infiltrationen auch in den Trabekeln, an einigen stellenweise Rundzelleninfiltration. Noduli lymphatici vergrößert. Viel Blutpigment.

Nieren: sehr starke Stauung. Geringe Rundzelleninfiltration um die Harnkanälchen. Sehr starke Epithelnekrose, besonders in der Marksubstanz, die Henleschen Schleifen sind ziemlich frei davon.

Magen: deutliche Rundzelleninfiltration der Mucosa mit Nekrose einiger Drüsengruppen. Deutliche kleinzellige Infiltration um die Gefäße

der Submucosa, um die Kapillaren der Tunica muscularis und besonders um die Ganglien des Auerbachschen Plexus, deren Nervenzellen schwer verändert sind.

Duodenum: Hyperämie, wenig ausgebreitete Nekrose der Drüsenzellen, leichte Vermehrung von Rundzellen.

Nebennieren: in der Zona glomerulosa Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, ausgedehnte Zellennekrose. Die Veränderungen sind noch deutlich zu sehen in der Zona reticularis, sind dann aber besonders hervortretend in der Markschicht, wo fast keine Zelle davon verschont ist. Zwischen den Zellen einige Rundzellen.

Versuch VIII. Hund von 6900 g Gewicht, Versuchsdauer 113 Tage. Vom 17. bis 20. März erhielt er 15 ccm Brühe, vom 21. bis 24. 25 ccm, vom 25. bis 28. wurde auf 15 ccm zurückgegangen, weil das Tier einen etwas abgeschlagenen Zustand zeigte. Vom 29. März bis 7. April 25 ccm, vom 7. bis 23. 30 ccm, vom 24. bis 30. Pause, weil der Hund sehr matt war und die Nahrung verweigerte. Am 1. Mai erhielt er 15 ccm, vom 2. Mai bis zum 7. Juli 25 ccm. Am 8. Juli wurde er getötet. Gewicht 3100 g.

Bei der Sektion fand sich eine ziemlich weiche Leber von graurosa Farbe, Pankreas und Milz leicht hyperämisch. Die eine Niere ist dick, die andere zeigt Unebenheiten an ihrer Oberfläche. Geringe Menge Schleim auf der Magenwand. Verfettung der Intimazellen in der Aortenwand.

Während des Lebens war der Urin dreimal untersucht worden, am 12. Juni fanden sich geringe Eiweißspuren, am 23. Juni war $\frac{1}{2}$ ‰ Eiweiß vorhanden, Cylinder, Urobilin und Indikan.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: geringe Hyperämie der Blutgefäße. An einigen Stellen Beginn kleinzelliger Infiltration in der Glissonschen Kapsel, besonders um die Gallengefäße. Die Leberzellen an der Peripherie der Läppchen sind schlecht erhalten, von den Zellbalken abgestoßen, einige sind nekrotisch. Im übrigen zeigen sich hier und da einige Drüsenzellen in Gruppen nekrotisch. Viel gelbbraunes Pigment.

Auch die Zentralvenen der Läppchen sind erweitert, hyperämisch und leicht verdickt. Viele Leberzellen zweikernig. Einige Venen thrombosiert. Rundzellenvermehrung nur an einigen Stellen deutlich wahrzunehmen im Innern der Läppchen. Einige Blutinfiltrationen. Ausgedehnte Degeneration der Zellen.

Pankreas: geringe Hyperämie. Hier und da nekrotische Zellgruppen und atrophische Zellen, die dissoziiert sind. Einige hämorrhagische Infiltrationen. Die Langerhansschen Inseln scheinen weder an Zahl noch an Größe vermehrt zu sein. In den Pankreaszellen sieht man großenteils eine geringe Körnung durch Fetttröpfchen. Bindegewebe nicht vermehrt.

Milz: Trabekel stark entwickelt. Sehr starke Hyperämie. Hier und da einige nekrotische Herde in der Pulpa und in den Bindegewebszellen

der Trabekel. Einige hämorrhagische Infiltrationen. Nichts Bemerkenswertes an den Malpighischen Körperchen.

Nieren: starke kleinzellige Infiltration besonders an den Glomeruli, aber auch um die gewundenen Kanälchen ziemlich bedeutend. An einigen Stellen finden sich große hämorrhagische Infiltrationen im Zustande der Organisation. Starke Hyperämie.

In der Marksubstanz ist die kleinzellige Infiltration ein bischen weniger ausgeprägt. Diffuse Epithelnekrose, stärker in den Tubuli recti, von denen nur die Kerne übrig bleiben; ziemlich verbreitet ist die Nekrose auch an den Epithelzellen der Tubuli contorti, deren Lumen mit Detritus vollgestopft ist. An den Epithelzellen der Henleschen Schleifen ist die Nekrose weniger ausgeprägt.

Magen: parenchymatöse und interstitielle Entzündung in der Mucosa und Submucosa. Parenchymatöse und interstitielle Veränderungen an den sympathischen Ganglien.

Nebennieren: ausgedehnte Nekrose der Zona glomerulosa, besser erhalten erscheint die Zona reticularis. An der Grenze der Rinden- und Markschicht starke Anhäufung von kleinen Rundzellen. Markschicht schwer geschädigt; viele Zellen erscheinen nekrotisch. Hier und da hämorrhagische Infiltrationen.

B. Versuche mit Buttersäure.

Versuch IX. Kaninchen von 1740 g Gewicht. Versuchsdauer 57 Tage. Vom 14. Mai bis zum 10. Juli fraß das Tier täglich 300 g mit lauwarmem Wasser angerührten Brei, in den 30 Tropfen Merckscher Buttersäure gegossen waren. Der Brei wurde vollständig vom Tier verzehrt, es blieb das Tier ständig lebhaft und nahm an Gewicht zu. So wog es am 4. Juni 1850 g, am 20. Juni 1970 g, ebensoviel wie am 11. Juli, dem Tage, an welchem es getötet wurde.

Sektion sofort nach dem Tode. Leber und Milz mit Blutstauung, an den übrigen Organen dagegen nicht.

Leber: Hyperämie wenig ausgesprochen, einige hämorrhagische Infiltrationen. In der Glissonschen Kapsel deutliche Rundzelleninfiltrationen, besonders um die Gallengänge, auch noch ein wenig in die Kiernanschen Spalten sich fortsetzend und in geringem Grade auch noch an der Peripherie der Läppchen vorhanden.

Große Mengen Blutpigment, besonders an der Peripherie der Läppchen. An vielen Stellen sind die Leberzellen so stark vacuolisiert, daß nur ein zartes Netzwerk vom Protoplasma übrig bleibt. Die Kerne dagegen scheinen unverändert zu sein.

Pankreas: erscheint weniger mitgenommen als die übrigen Organe. Keine Hyperämie, man sieht nur, daß die Zellen der Läppchen hier und da deutlich vacuolisiert sind; einige sind kernlos, andere atrophisch mit Zerfall des Protoplasmas.

Milz: Hyperämie, hier und da Blutpigment und pigmenthaltige Zellen. In einigen Malpighischen Körperchen sind die lymphoiden

Zellen verschwunden und durch größere uninucleäre ersetzt. Bindegewebsvermehrung ist nirgends zu bemerken.

Nieren: in der Markschicht wenig Bemerkenswertes. In der intermediären Zone ist eine deutliche Rundzelleninfiltration um die Harnkanälchen zu erkennen. In der Rinde sieht man hier und da einige nekrotische Zellgruppen, die Schädigungen sind aber wenig ausgebreitet.

Magen: leichte Vermehrung der interstitiellen Zellen, ausgedehnte Nekrose der Drüsenepithelien. Geringe Hyperämie. Parenchymatöse Veränderungen an den sympathischen Ganglien.

Darm: ganz leichte parenchymatöse und interstitielle Entzündung der Schleimhaut und der sympathischen Ganglien.

Nebennieren: die Zona glomerulosa ist im allgemeinen wohl erhalten, an einigen Stellen sind die Zellen nekrotisch, kernlos, vacuolisiert, viel deutlicher sind die Veränderungen in der Zona reticularis. Auch in der Markschicht sind einige Zellen vacuolisiert, nekrotisch, ganz blaß. Keine Rundzelleninfiltration.

Versuch X. Kaninchen von 1870 g Gewicht, Dauer des Versuchs 5 Monate und 18 Tage. Vom 14. Mai bis 20. Juli erhält es im Brei täglich 30 Tropfen Buttersäure, vom Juli bis Mitte Oktober 50 Tropfen täglich und schließlich 75 Tropfen täglich. Das Kaninchen war sehr fett geworden, es wurde am 1. November getötet, wog 2250 g.

Bei der Sektion fand sich ausgedehnte Fettsucht, Leber marmoriert, Milz, Pankreas, Magen, Darm hyperämisch, letztere mit dünner Schleimschicht bedeckt.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: geringe Hyperämie, besonders in den perilobulären Gefäßen; einige kleine Blutaustritte, in der Glissonschen Kapsel findet sich in beschränktem Maße kleinzellige Infiltration, deutlicher um die Gallengänge herum, an einigen Stellen setzt sie sich in die Kiernanschen Spalten fort. In einigen Lobuli bemerkt man eine deutliche Vermehrung der Rundzellen, im allgemeinen ist das Rundzellengewebe aber nicht besonders vermehrt. Weiter vorgeschrittene Veränderungen finden sich in den Zellen, welche sich in sehr großer Ausdehnung im Zustande der trüben Schwellung und Vacuolisation befinden. Keine fettige Degeneration.

Pankreas: Hyperämie, Zellveränderungen wenig ausgeprägt und hier und da Vacuolen in den Zellen und Kernschwund. Fettige Degeneration fehlt.

Milz: starke Hyperämie. In den Septen liegen nekrotische Herde, ebenso auch in der Pulpa.

Nieren: hyaline Nekrose einiger Tubuli contorti und Glomeruli. Deutliche interstitielle Nephritis. Keine fettige Degeneration.

Nebennieren: man findet in allen Abschnitten der Rindenschicht nekrotische Zellgruppen.

Magen: deutliche Zeichen einer interstitiellen und parenchymatösen Entzündung an der Mucosa und den sympathischen Ganglien. Deutliche Hyperämie.

Duodenum: gleiche Veränderungen wie am Magen, aber weniger stark.

Versuch XI. Kaninchen von 1840 g Gewicht, Versuchsdauer 5 Monate und 20 Tage. Gleiche Darreichung der Buttersäure wie im vorigen Versuch. Tötung des Tieres am 3. November bei 1980 g Gewicht. Bei der Sektion fand sich die Leber marmoriert, aber ein bischen weniger als im vorigen Falle, Pankreas und Milz hyperämisch, Nieren ein wenig blaß. Im Magen fand sich längs der großen Kurvatur dicht am Pylorus eine Ulceration. Schleimhaut mit dünner Schleimschicht bedeckt.

Der histologische Befund ist dem des vorigen Falles so vollkommen ähnlich, daß ich auf eine detaillierte Wiedergabe verzichte.

C. Versuche mit Alkoholgemischen.

Versuch XII. Hund von 4050 g Gewicht, Dauer 97 Tage. Vom 1. April bis 7. Mai erhielt das Tier 10 bis 15 ccm 50 prozentigen Äthylalkohol, dem ½ bis 3 ccm Amylalkohol zugesetzt waren. Vom 8. Mai bis 6. Juli 15 bis 20 ccm 60 bis 80 prozentigen Äthylalkohol mit 3 bis 5 ccm Amylalkohol. Am 7. Juli wurde der Hund getötet.

Bei der kurz danach ausgeführten Sektion fand sich eine Stauung in allen Bauchorganen.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: geringe Hyperämie, besonders in den Interlobulargefäßen. Glissonsche Kapsel verbreitert und von teilweise faserigem Bindegewebe eingenommen, das sich an einigen Stellen auch in die Peripherie der Lobuli und in die Kiernanschen Spalten einsenkt. Das Bindegewebe hat die Neigung, je einen Lobulus zu umhüllen. Zentralvenen verdickt. Die Leberzellbalken sind infolge der Kapillarerweiterung verschmälert. Die Endothelzellen der Kapillaren sind gewuchert. Die meisten Leberzellen sind dünn, atrophisch, mit Vacuolen versehen oder geradezu zerstört. Vorgeschrittene fettige Degeneration der Zellen (vgl. Taf. XIII, Fig. 2).

Pankreas: geringe Hyperämie. Blutungen in die Ausführungsgänge hinein. Ziemlich ausgedehnte Nekrose an den Parenchymzellen und den Zellen der Langerhansschen Inseln. An einigen Stellen sind die Zellen atrophisch. Keine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. An einigen Stellen sind alle Zellen nekrotisch. Keine fettige Degeneration.

Milz: Geringe Hyperämie. Blutige Infiltrationen der Pulpa, welche auch nekrotische Herde aufweist. Interstitielles Bindegewebe nicht merklich vermehrt. Malpighische Körperchen von normaler Größe. Trabekel verdickt und vermehrt, an einigen derselben starke Anhäufung von Rundzellen. An einigen Stellen sieht man starke Nekrose in den Trabekeln.

Nieren: Keine sehr starke Hyperämie. Nur an einigen Stellen stärkere Füllung der Kapillaren und kleinen Venen. Keine deutliche Rundzelleninfiltration, dagegen fallen die parenchymatösen Veränderungen, die alle Abschnitte der Harnkanälchen betreffen, sehr in die Augen; die Epithelien befinden sich in vorgeschrittener Nekrose. Hier und da Herde fettiger Degeneration.

Magen: Starke Hyperämie, mehr parenchymatöse als interstitielle Entzündung. Die Belegzellen sind weniger ergriffen, während die Hauptzellen starke Nekrose zeigen. Die Muskelfasern sind granuliert, kernarm, an einigen Stellen fast entfärbt. Die sympathischen Ganglien zeigen eine starke Atrophie der Nervenzellen mit leichter Vermehrung der Bindegewebszellen.

Versuch XIII. Hündin von 3500 g Gewicht, 110 Tage behandelt wie der Hund im vorhergehenden Falle. Für 12 Tage wurde pausiert, als sie Junge geworfen hatte. Am 28. Juni wurde sie getötet. Gewicht 2500 g. Sektion zwei Stunden nach dem Tode ließ erkennen: Magen leer, seine Blutgefäße stark gefüllt, seine Wand von Schleim bedeckt. Auch die übrigen Baucheingeweide hatten stark gefüllte Gefäße. Bei mikroskopischer Untersuchung:

Leber: Geringe Hyperämie, leichte Vermehrung des Bindegewebes der Glissonschen Kapsel und der Kiernanschen Spalten. An einigen Stellen dringen feine Bindegewebsfibrillen und Rundzellen in die Randzone und ins Innere der Leberläppchen ein. Kapillar- und Leberzellenveränderungen wie im vorigen Falle. Fettige Degeneration.

Pankreas: Starke Hyperämie, alte blutige Infiltrationen in Organisation. Einige Läppchen neben großen Gefäßen sieht man von Rundzellen durchsetzt, welche in großer Anzahl die einzelnen Acini voneinander trennen.

Nieren: Ausgedehnte parenchymatöse Entzündung. Spärliche Rundzelleninfiltration.

Milz: Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, Nekrose der Pulpa und der Muskelfasern wie im vorhergehenden Versuch.

Magen: Die Drüsenzellen sind bald desquamiert, bald in Proliferation. Deutliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes.

Duodenum: Dieselben Veränderungen, aber weniger ausgesprochen.

Kurze Zusammenfassung der Resultate meiner Versuche:

Ich habe zwei Hunde (3 Monate und 7 Tage den einen, 3 Monate und 20 Tage den andern) mit Alkohol behandelt, ferner drei Kaninchen mit den Produkten der Fleischfäulnis (eins 17 Tage lang, das zweite 40 Tage, das dritte 44 Tage) und fünf Hunde ebenso (den ersten 17 Tage, den zweiten 65, den dritten 71, den vierten 71, den fünften 113 Tage lang), endlich drei Kaninchen mit Buttersäure (das erste 57 Tage, das zweite 5 Monate 18 Tage, das dritte 5 Monate 20 Tage).

Bei den Alkoholbehandlungen der Hunde fand ich in der Leber: Geringe Hyperämie der intralobulären Kapillaren und leichte Entzündung derselben, Bindegewebsbildung in der Glissonschen Kapsel und den Kiernanschen Spalten, leichte

Verdickung der Venae centrales; Atrophie, Vacuolisation und fettige Degeneration in den Leberzellen. Im Pankreas: Geringe Hyperämie, Blutungen in die Ausführungsgänge hinein, Atrophie, Vacuolenbildung, Zerfall eines Teiles der Parenchymzellen sowie der Zellen der Langerhansschen Inseln, ohne Verfettung der Zellen. In den Nieren herrschen die parenchymatösen Veränderungen vor, welche alle Teile der Harnkanälchen in gleicher Deutlichkeit befallen in Form sehr vorgeschrittener Nekrose der Epithelzellen, an einigen Stellen fettige Degeneration derselben.

In der Milz: Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, nekrotische Herde in der Pulpa und den Septen, in letzteren an einigen Stellen Rundzellenhaufen. Im Magen: Hyperämie, parenchymatöse und interstitielle Entzündung, Hypertrophie der Muscularis mucosae, parenchymatöse und interstitielle Veränderungen an den sympathischen Ganglien.

Bei den mit Fäulnisprodukten behandelten Kaninchen fand ich in der Leber: Sehr starke Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, umgeben und durchsetzt von Rundzellen, ausgedehnte Nekrose der Leberzellen. Bei den etwas länger (40 bis 44 Tage) behandelten Kaninchen fand ich eine deutliche Bindegewebsvermehrung in den perilobulären Teilen und an der Randzone der Läppchen mit der Neigung, mehrere Lobuli einzufassen. Im Pankreas: Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, von Rundzellen umgeben, mehr oder weniger starke Parenchymzellennekrose, desgleichen der Langerhansschen Inseln, keine fettige Degeneration. In der Milz: Ausgedehnte nekrotische Herde, Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, Haufen von Blutpigment. In den Nieren: Hyperämie, Epithelnekrose. Bei den längere Zeit behandelten Tieren: geringe Rundzelleninfiltration. Im Magen: Hyperämie, parenchymatöse und interstitielle Entzündung, letztere deutlicher an den länger behandelten Tieren. Im Duodenum dasselbe. In den Nebennieren: Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, ausgedehnte Nekrose in der Rinden- und Markschicht.

Bei den in gleicher Weise behandelten Hunden fanden sich im allgemeinen die gleichen Läsionen wie bei den Kaninchen, aber vielleicht in etwas stärkerem Grade. Bei den

längere Zeit behandelten Tieren waren Rundzellenhaufen um die Gefäße zu finden, am meisten in Nieren, Magen und Leber, aber auch in den übrigen Organen, wo die Rundzellen aber nur um die hämorrhagischen Infiltrationen herum zu sehen waren. Auch deutliche Veränderungen im Circulationsapparat waren vorhanden, damit werde ich mich in einer anderen Arbeit beschäftigen.

Bei den mit Buttersäure behandelten Kaninchen war das Ergebnis: in der Leber: Geringe Hyperämie, Rundzelleninfiltration in der Glissonschen Kapsel, besonders um die Gallengänge. Große Mengen gelbbraunen Pigmentes. Ausgedehnte starke Protoplasmaveränderungen der Leberzellen. Im Pankreas: Ziemlich geringe Störungen, nur hier und da Vacuolenbildung und Zerfall in einigen Zellhaufen. In den Nieren: Geringe Ausdehnung der auf die Epithelien der Rindensubstanz beschränkten Veränderungen (Tubuli contorti, Schaltstücke, Schleifen): trübe Schwellung bzw. ausgedehnte Nekrose. Bei den längere Zeit behandelten Kaninchen gab es auch interstitielle Entzündung. In der Milz: Hier und da nekrotische Pulpaherde, große Mengen Blutpigment und pigmentführende Zellen. Einige Noduli lymphatici (Malpighische Körperchen) vergrößert. In den Nebennieren: Geringe Zellennekrose, in der Rinde wie im Mark. Im Magen und Darm: Parenchymatöse und interstitielle Entzündung der Mucosa und der sympathischen Ganglien.

Zunächst muß man die Frage stellen: Welche chemischen Stoffe und welche Bakterien enthält die Brühe aus dem gefaulten Fleisch? und welchen von beiden Produkten sind die bei meinen Tieren gefundenen Veränderungen zuzuschreiben? Eine bestimmte Antwort läßt sich darauf bei dem jetzigen Stande der Wissenschaft nicht geben. Man ist sich noch nicht einig über die verschiedenen bei der Fleischfäulnis gewöhnlich gefundenen Bakterien; es scheint, daß da nicht immer dieselben Arten vorkommen, daß man einige aber häufiger antrifft, wie das B. proteus, B. putrificum, B. Gärtneri und die Paratyphusbakterien; aber es ist nachgewiesen, daß sich nicht jedesmal diese Bakterien alle finden, und auch nicht jedesmal eine Art von ihnen.

Ebensowenig sind wir in die Kenntnis der sich entwickelnden chemischen Stoffe eingedrungen. Nicht alle sind bekannt, ihre Entstehung scheint gebunden an die Temperatur, an die Anwesenheit bestimmter Bakterienarten. Nach Ehrenberg ist nicht auszuschließen, daß diese Stoffe sich bei den verschiedenen chemischen Untersuchungsmethoden verändern können.

Wir müssen also darauf verzichten, genau die chemischen Stoffe und Bakteriengifte zu kennen, welche an den oben angeführten Veränderungen schuld sind. Es ist indes nicht auszuschließen, daß bei den von selbst zugrunde gegangenen Tieren außer der chemischen Vergiftung noch eine vom Darm ausgehende akute Infektion das tödliche Ende herbeigeführt haben kann. Deswegen wollen wir hier, um ganz exakt vorzugehen, nur über die Veränderungen sprechen, die bei den getöteten Tieren gefunden wurden, wenn auch die bei den von selbst gestorbenen Tiere gefundenen Veränderungen im Grunde sich nicht wesentlich von den anderen unterschieden.

Wie ist nun die Art der Veränderungen? Geht aus meinen Versuchen eine Bestätigung der Ansichten von Boix hervor, von dem Vorhandensein einer experimentellen dyspeptischen Cirrhose?

Wir haben gesehen, daß es hauptsächlich Störungen im Circulationsapparat gewesen sind, die nach der Behandlung mit den Fleischfäulnisprodukten in der Leber zu sehen waren, daneben Parenchymveränderungen. Die interstitiellen Veränderungen stehen erst in zweiter Linie, da sie, wenn auch deutlich vorhanden, doch weniger stark ausgeprägt erscheinen. Rundzelleninfiltrationen finden sich bald um die Gallengänge, bald um die perilobulären Venen, und fast immer besteht die Neigung, in die Läppchen hineinzuwachsen, vom Rande nach dem Zentrum zu. Ähnliche Veränderungen haben auch Frisco und Rovighi angetroffen.

Dieser histologische Befund entspricht nicht genau dem von Boix gefundenen einer dyspeptischen Cirrhose, bei welcher die interstitiellen über die wenig ausgeprägten parenchymatösen Veränderungen das Übergewicht haben sollten. Die beiden Befunde lassen sich derart auf einen vereinigen, daß eine

Rundzelleninfiltration die Neigung hat, ins Innere der Läppchen vorzudringen, um die einzelnen Balkenreihen von einander zu trennen.

Im übrigen muß bemerkt werden, daß die Ansicht von Boix sich auf einen einzigen pathologisch-anatomisch beobachteten Fall stützt. Die Sektion war unvollständig, weil man nur ein kleines Stück der Leber untersuchen konnte, außerdem handelte es sich um ein gichtisches, mit Gelenkaffektionen behaftetes Wesen, in dessen Anamnese nicht gerade die Störungen von seiten des Magens und Darms vorzuherrschen schienen; es konnten also in diesem Falle die Leberveränderungen mit größerem Rechte auf Rechnung der Arthritis und Gicht gesetzt werden, beides Krankheiten, welche in fast allen Organen eine hochgradige Sklerose herbeizuführen vermögen, als auf Rechnung einer chronischen Dyspepsie, welche in der Krankengeschichte eine recht untergeordnete Rolle spielte. Wie dem auch sei, es muß festgestellt werden, daß eine einzige unvollständige Beobachtung nicht ausreicht, um neue pathologisch-anatomische Begriffe zu fundieren.

Ich hatte vor einigen Jahren Gelegenheit, die Leber eines an Pylorusstenose und Magensaftfluß leidenden Kranken zu untersuchen, welcher nach fünf Jahre langem ununterbrochenen Leiden in einem heftigen Anfall von Tetanie starb. Bei der Sektion konnte man außer einer Hyperämie, die übrigens auch in allen anderen Organen vorhanden war und der Tetanie zuzuschreiben ist, keine weitere Veränderung in der Leber finden; aber die mikroskopische Untersuchung ließ eine geringe kleinzellige Infiltration um die interlobulären Gefäße erkennen, welche sich etwas ins Innere der Läppchen hinein erstreckte, dort aber viel an Intensität verlor. Bei dem Patienten hatte weder Alkoholmißbrauch noch eine andere Affektion, welche zu einer Schädigung der Leber hätte führen können, vorgelegen, mit Ausnahme der chronischen Gastritis. Meine Beobachtung zeigt also, daß auch beim Menschen chronische Dyspepsie interstitielle Hepatitis hervorrufen kann. Viola publizierte einen interessanten Fall dyspeptischer Cirrhose, bei der ausgeführten Sektion wurde aber eine mikroskopische Untersuchung der Leber nicht vorgenommen.

Es wäre zu wünschen, daß weitere klinisch und pathologisch-anatomische Beiträge zur Klärung dieser wichtigen Frage veröffentlicht würden.

Zu den Experimenten übergehend, finde ich, daß sie nicht ganz das Vorhandensein einer dyspeptischen Cirrhose mit konstanten und wohl beschriebenen Eigenschaften sicherstellen. Boix fand in der Leber der mit Buttersäure behandelten Kaninchen die Kennzeichen der atrophischen, Laënnecschen, Cirrhose, während er bei anderen, mit verschiedenen Substanzen behandelten Kaninchen (Milchsäure, Baldriansäure usw.) nur eine mehr oder weniger deutliche Rundzelleninfiltration der Glissonschen Kapsel mit mehr oder minder vorgeschrittenen Veränderungen der Leberparenchymzellen antraf. In gleicher Weise haben die anderen Autoren Veränderungen gefunden, die alle Gewebe der Leber (sowohl die Leberzellen wie das interstitielle Gewebe) betrafen, ohne bei solchen Veränderungen etwas systematisch, sicher, genau angebbar finden zu können, das zu einem der Typen menschlicher Lebercirrhose in direkten Zusammenhang zu bringen gewesen wäre.

Andererseits muß hervorgehoben werden, daß die Fäulnisprodukte auch in allen anderen Organen schwere Schädigungen hervorgerufen haben, diese Veränderungen sind vorzugsweise circulatorische (Hyperämie, Hämorrhagie) und degenerative (Nekrose der Zellen und hyaline Degeneration des interstitiellen Gewebes), es fehlten aber nicht die entzündlichen Reaktionen, besonders bei den längere Zeit behandelten Tieren. Mit den starken Herz- und Gefäßveränderungen will ich mich in einer späteren Arbeit beschäftigen.

Ich muß erwähnen, daß der von mir an den nach wenigen Tagen verstorbenen Tieren erhobene Befund dem von Papillon angeführten sehr ähnlich ist, der bei einem unter choleraähnlichen Symptomen nach Genuß verdorbener Gänseleberpastete verstorbenen Menschen diffuse Epithelnekrose der Niere und Herde parenchymatöser Hepatitis mit allgemeiner Ablagerung gelbbraunen Pigmentes fand.

Eine weitere Frage ist die nach der Wirkung der Alkoholgemische. Welche Analogie haben die bei den Tierversuchen hervorgerufenen Veränderungen mit den bei chronischem Alko-

holismus des Menschen gefundenen? Es ist darüber viel hin und her geschrieben worden, deswegen will ich mich dabei etwas länger aufhalten.

Wie bekannt, nimmt die Klinik an, daß der Mißbrauch alkoholischer Getränke eine der wichtigsten Ursachen der gewöhnlichen Lebercirrhose wäre, aber sicher bewiesen und allgemein akzeptiert ist dieser Satz noch nicht.

Die Prüfung vieler Statistiken (von Frerichs, Förster, Lange, Price, Dickinson, Naunyn u. a.), die tausende von Fällen umfassen, hat gezeigt, daß die Lebercirrhose in der Tat in erster Linie Trinker befällt, aber daß sie in bezug zu der enormen Zahl der Trinker (besonders in Nord-Europa) doch ziemlich selten ist, sie entwickelt sich nur nach dezennienlangem Mißbrauch von Alkohol, andererseits fehlt bei der Hälfte der Fälle jede Beziehung zwischen Cirrhose und chronischem Alkoholismus.

Lancereaux vertritt die Ansicht, daß die Cirrhose mehr von Mineralstoffen abhängt, saures Kalisulfat, schweflig- und saure schwefligsaure Salze usw., mit denen der Wein gewöhnlich versetzt wird, aber auch der Schnaps, sollten die Ursache der Cirrhose sein. Es gelang ihm wirklich, bei Kaninchen, durch lange Zeit dargereichtes saures Kaliumsulfat die bivenöse Cirrhose hervorzurufen.

Klopstock, der jüngst dieses Thema wieder aufgenommen hat, hat 25 Tiere untersucht; er kommt zu dem Schluß, daß der Alkoholmißbrauch nicht die Ursache der Cirrhose ist, sondern nur die Disposition dazu herbeiführt. Zu solcher Schlußfolgekommt er auch besonders wegen der Unzuverlässigkeit der sich einander widersprechenden experimentellen Angaben.

Von diesem Gesichtspunkte aus glaube ich, daß die Resultate meiner Versuche eines gewissen Interesses nicht ermangeln werden, besonders weil sie auch Hunde und nicht Kaninchen betreffen, bei letzteren können nach sicheren Beobachtungen auch Psorospermien und Pseudotuberkulose oft die Ergebnisse der Untersuchungen vollständig fälschen.

Meine Untersuchungen zeigen nun, daß die Leber bei der chronischen Alkoholvergiftung nicht intakt bleibt, die Veränderungen sind sowohl parenchymatöse (Atrophie, Vacuolenbildung,

fettige Degeneration der Leberzellen) als auch interstitielle (leichte perilobuläre Verdickung, leichte Verdickung der Zentralvenen, Kapillarwandverdickungen). Mir scheint der Schluß nicht gewagt, daß die Alkoholmischungen (Äthyl- mit Amylalkohol) beim Hunde wenigstens ein Lebergift darstellen, und zwar ein Gift, das seine Wirkung nicht nur auf die Leberzellen, sondern auch auf die Gefäße und auf das um dieselben liegende Bindegewebe äußert.

Diese Schlußfolgerung stimmt mit denjenigen im Grunde überein, zu denen die oben angeführten Autoren gekommen sind. Fast alle haben die Leber verändert gefunden, nur die Art der Veränderungen festzustellen, hat zu Meinungsverschiedenheiten geführt, indem einige ausschließlich parenchymatöse, andere vorzugsweise interstitielle Veränderungen gefunden haben wollten. Dazu ist zu bemerken, daß eine Verschiedenheit in den Befunden nicht zu vermeiden ist, denn die Natur der Veränderungen hängt von vielen Faktoren ab (Menge des dargereichten Alkohols, Zustand der für die Versuche benutzten Tiere, individuelle Widerstandskraft der einzelnen usw.), trotzdem kann man immer denselben histologischen Befund haben; es war aber auch bei meinen Tiere nicht ein Befund vollkommen mit einem andern übereinstimmend, ja nicht einmal stimmten die verschiedenen Schnitte aus der Leber eines Tieres miteinander überein.

Wenn es nun meiner Ansicht nach schon vergeblich ist, diese experimentell erhaltenen Resultate mit einem bestimmten Typus menschlicher Lebercirrhose in Einklang bringen zu wollen, so sind auch noch die Einwirkungen des Alkohols auf die Tiere und den Menschen so verschieden, daß man von histologisch gleichzustellenden Veränderungen vollständig absehen muß.

Macht denn nun aber der Alkohol, chronisch genossen, in der Menschenleber stets die gleichen Veränderungen? Sicherlich nicht, nach den Untersuchungen von Hanot und Gilbert gibt es eine nicht biliäre hypertrophische Cirrhose nach Alkohol, neben der klassischen atrophischen Cirrhose. Nach den Untersuchungen aller Beobachter gibt es auch noch eine Fettleber der Trinker oder, wie einige französische Autoren sagen, eine hypertrophische Fett-Cirrhose.

Ohne nun zu entscheiden, ob der Alkohol bei Tieren diese oder jene Form der Cirrhose hervorzurufen vermag, glaube ich aus meinen Versuchen schließen zu können, daß bei lange fortgesetzten Fütterungen der Hunde mit Äthyl- und Amylalkoholgemischen in der Leber derselben nicht nur parenchymatöse, sondern auch deutlich interstitielle, vor allem perivasculäre Veränderungen hervorgerufen werden können.

Die schädliche Wirkung der Gemische äußert sich nicht nur auf die Leber, sondern auch auf die anderen Bauchorgane. Wie die Wirkung auf den Magendarmkanal ist, ist bekannt; klinische Beobachtung, pathologisch-anatomische Erfahrung und das Experiment stimmen darin überein. Ich will hier nur anführen, daß neben der Schleimhaut und Muskelschicht besonders auch die sympathischen Ganglien der Magenwand verändert werden, wie jüngst D'Amato und Macrì als Erste gezeigt haben.

Neben dem Magen wird auch Pankreas, Milz, Nieren, Nebennieren betroffen. Für diese Organe gibt es in der Literatur keine experimentellen Nachweise, die ich mit meinen in eine Reihe stellen könnte. Carnot untersuchte die Wirkung des Naphthol-Alkohols auf das Pankreas, machte aber mit der Flüssigkeit direkt Injektionen in das Organ, ließ nicht auf dem natürlichen Wege per os die Flüssigkeit wirken.

Von einigen beim Menschen gefunden Veränderungen will ich die Angaben von Lancereaux erwähnen, welcher bei chronischem Äthylalkoholgenuß eine fettige Infiltration des Pankreas und der Nieren beschreibt, an der Milz eine kaum erwähnenswerte Verdickung der Kapsel. Damit stehen meine Befunde ziemlich in Einklang, ich habe in Pankreas, Nieren, Milz meiner Versuchstiere Hyperämie, Blutaustritte, parenchymatöse Veränderungen der Zellen gefunden, aber niemals ausgesprochene interstitielle Herde.

In bezug auf die Versuche mit Buttersäure muß ich hervorheben, daß meine Resultate mit den von Boix angegebenen nicht übereinstimmten. Er fand eine so hochgradige Verdickung der Glissonschen Kapsel, daß das Bindegewebe mindestens ebensoviel Platz in der Leber für sich einnahm, wie das eigentliche Parenchym der Leber. Bei meinen drei

Kaninchen war das Verhalten der Leber ein ziemlich weit davon abweichendes: man konnte kaum eine geringe Rundzelleninfiltration an den Gallengängen wahrnehmen, dann noch um die perilobulären Venen und schließlich eine leichte Vermehrung der Rundzellen im Innern einiger Lobuli. Die Veränderungen der Leberzellen waren dagegen weit stärker und diffuser.

Meine Befunde beanspruchen um so mehr Bedeutung, als meine Tiere längere Zeit, mehr als das Doppelte von der Dauer, die Boix für seine Versuche genommen hatte, in Behandlung waren und außerdem auch die Buttersäure-Dosen viel größer als bei Boix waren. Ferner muß hervorgehoben werden, daß der Befund von Boix in der Literatur allein dasteht, sogar viel angezweifelt wurde. Pirone untersuchte ebenfalls die Einwirkungen der Buttersäure an einem Kaninchen, das er drei Monate lang damit gefüttert hatte, er kam zu ähnlichen Resultaten wie ich (leichte Rundzelleninfiltration um die Gefäße, Pigmentablagerung, Veränderungen an Leberzellen).

Auf eine weitere Wirkung der Buttersäure möchte ich noch hinweisen, sie äußert sich an allen übrigen Organen ebenfalls, so besonders am Magen, an den Nieren und der Milz, etwas weniger an den Nebennieren, und vor allem am Pankreas.

Wir wollen aber wiederholen: sowohl die Fäulnisprodukte des Fleisches als auch die Alkoholgemische und die Buttersäure haben auf die Leber der Tiere eine schädliche Wirkung; es finden sich circulatorische Störungen (sehr starke Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen) mit schweren parenchymatösen Veränderungen der Leberzellen (trübe Schwellung, Vacuolenbildung, Nekrose usw.) und schließlich auch reaktive Entzündungszeichen, nicht nur um die Gefäße, sondern auch immer ein wenig diffus und in den schwereren Fällen sehr deutlich auch im Inneren der Lobuli wahrzunehmen.

Man hat nicht von der Nachahmung dieser oder jener Form der menschlichen Cirrhose zu sprechen, es ist wahrscheinlich, daß diese Substanzen nicht jedesmal in der gleichen Weise wirken, sondern verschieden je nach der Menge, nach der Dauer des Versuchs, nach der Widerstandskraft des Tieres usw. Wir sind aber zu dem Schluß berechtigt, daß

einige der Substanzen, welche die Klinik als Ursache für die Lebercirrhose des Menschen bezeichnet, wirklich fähig sind, bei Tieren eine schädigende Wirkung auf die Leber auszuüben.

Aus meinen Untersuchungen geht ferner hervor, daß diese Substanzen nicht nur auf die Leber, sondern auch auf andere Organe der Bauch- und Brusthöhle (Milz, Nieren, Pankreas, Magendarmkanal, Nebennieren, Circulationsapparat, Herz und Gefäße) eine schädigende Wirkung ausüben.

Was ist diesem Befunde aus der menschlichen Pathologie an die Seite zu stellen? Findet man bei Lebercirrhotikern nur die Leber oder auch die übrigen Organe mehr oder weniger schwer verändert? Die Untersuchungen in dieser Richtung haben gezeigt, daß auch beim Menschen neben der Leber die übrigen Organe meist verändert sind. Die Splenomegalie ist die Regel und fehlt nur sehr selten.

Neuere Untersuchungen von Klippel und Lefas, D'Amato, Steinhaus, Lando haben gezeigt, daß bei Lebercirrhose fast immer auch im Pankreas chronische interstitielle Entzündungszeichen vorhanden sind. Im Magen finden sich fast stets Zeichen chronischer Entzündung, nach Untersuchungen von Bottazzi ist auch der Darmkanal häufig verändert. In dem größten Teil der Fälle sind die Nieren hypertrophisch oder hyperämisch; bisweilen findet sich in ihnen eine ausgesprochene interstitielle Entzündung. Milian und Bossuat fanden unter 89 Fällen von Lebercirrhose bei der Sektion die Nieren nur 19mal unverändert, in 53 Fällen bestand eine verschieden starke Hypertrophie, in 17 Fällen verschiedene Veränderungen (Sklerose, Cysten usw.).

Auch am Myocard wurde fettige Degeneration oder Bindegewebsverdichtung manchmal gefunden. Bouchard beschrieb Veränderungen an den Arterien, verschiedene Störungen sind an den Hirnhäuten und an den peripherischen Nerven beobachtet worden (Le Masson, Sainton und Castaigne), auch am Plexus coeliacus (Bonome).

Zum Schluß will ich noch erwähnen, daß die Lebercirrhose von Bleichröder unter die Krankheiten der hämatopoetischen Organe gerechnet worden ist, deren Veränderungen die Lebercirrhose verursachen sollten.

Die pathologische Anatomie hat also festgestellt, daß bei Cirrhotikern meist Veränderungen in den verschiedenen Organen vorhanden sind, es besteht aber noch eine große Meinungsverschiedenheit über die Art, sie zu erklären. So wurde der Milztumor lange Zeit für eine bloße Stauungserscheinung in dem Pfortadergebiet gehalten, in den letzten Jahren haben aber Kliniker (Senator, Cardarelli usw.) und pathologische Anatomen (Östreich, De Nittis und Charrin, Azzurrini) darin übereinstimmend eine Milzveränderung gesehen, die mit den Schädigungen in der Leber parallel einhergeht, sie begleitet, aber nicht von ihnen abhängt.

Ein gleiches Urteil über die Deutung der Pankreasveränderungen haben Klippel und Lefas, D'Amato, Steinhaus abgegeben, sie haben Veränderungen in demselben festgestellt, auch wenn die Stauung im Pfortadergebiet fehlte. Bonome meint in bezug auf die Plexus coeliacus-Veränderungen, daß sie mit denen in der Leber gleichzeitig auftreten, aber daß die Plexus-Affectionen vielleicht eine schädigende Wirkung auf die Leber insofern hervorriefen, als sie Ernährungsstörungen im parenchymatösen und interstitiellen Lebergewebe hervorrufen könnten und so beide Teile für die Giftwirkung empfänglich machten.

Sei dem, wie ihm wolle, es ist von großer Wichtigkeit, daß die pathologische Anatomie mit der experimentellen Pathologie zu demselben Ergebnis kommt: beide zeigen, daß bei der Säufercirrhose oder bei abnormen Fäulnisprozessen im Darm nicht nur die Leber, sondern auch die übrigen Organe in gewissem Grade verändert sind.

Zwar finden sich beim Menschen letztere weniger häufig verändert als bei den Tierversuchen, aber darüber kann man leicht aufgeklärt werden. Die Tiere werden gewöhnlich viel intensiveren Schädigungen ausgesetzt, als es in Wirklichkeit bei den Menschen vorkommt. Es braucht nicht erwähnt zu werden, daß die in den Darm gelangenden Gifte in der Leber ihre erste Etappe haben, dort üben sie die erste schädliche Wirkung aus, dort werden sie größtenteils abgeschwächt oder zerstört. In den großen Kreislauf und so in Berührung mit den anderen Organen kommen nur die Gifte, die in der Leber

nicht zerstört werden konnten, weil sie in zu großer Menge dorthin kamen und weil die Leber, schon geschädigt, sie nicht mehr zu zerstören vermochte.

Das muß man sich gegenwärtig halten, wenn man die Wirkung der Gifte auf die Leber mit der auf die übrigen Organe vergleichen will.

Wie die pathologische Anatomie, so ist auch die Klinik der Ansicht, daß die Lebercirrhose, wenigstens in einigen Fällen, nicht allein eine auf die Leber allein beschränkte Krankheit ist.

De Giovanni hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Lebercirrhose oftmals die Folge einer lymphatischen Konstitution ist, durch welche die Organe leicht in den Zustand einer interstitiellen Entzündung geraten, er beschreibt die anatomischen Anomalien, welche sich in solchen Fällen finden.

Hanot, der eine neue Erklärung für die eine Art der menschlichen Cirrhose gegeben hat, beobachtete seit 1892, daß die Disposition für die Lebercirrhose auf der sogenannten arthritischen Diathese beruht, welche in der Familie des Kranken oft deutliche Zeichen erkennen läßt. Die Arthritis ist aber bekanntermaßen eine ganz allgemeine Erkrankung, welche fast kein Gewebe des Organismus verschont.

Le Roux sammelte aus der Hanotschen Klinik viele Fälle alkoholischer Cirrhose, in denen als prädisponierendes Moment die Arthritis eine Rolle spielte.

Verneuil stellte die Beziehungen fest, die zwischen Arthritis, Brüchigkeit der Arterien und Leberkrankheiten bestehen.

Kabanoff fand bei 14 Cirrhose-Fällen in anderen Organen sklerotische Prozesse (Haut, Lungen, Herzmuskel, Pleura usw.) und nimmt an, daß die Lebercirrhose nicht als Krankheit für sich, sondern nur als Teilerscheinung einer konstitutionellen Krankheit zu betrachten sei.

Bleichröder hat die Hypothese aufgestellt, daß die Lebercirrhose von einer Veränderung der Milz und des Blutes in der Milz abhängt, aber diese Ansicht hat keinen Anklang gefunden, weil sie auf nicht gut begründeten Tatsachen basiert war (Eichhorst, Mongour usw.).

Die Klinik hatte schon lange die Ansicht vertreten, daß die Lebercirrhose der Ausdruck einer allgemeinen Erkrankung ist, darf man nun heute diese Ansicht teilen? Hat man einen Anhalt, daß in vielen, wenn nicht gar in allen Fällen eine Diathese oder eine Vergiftung infolge Stoffwechselstörung oder intestinalen Ursprungs vorhanden ist, welche in auffallendster Weise die Leber, aber auch die übrigen Organe schädigt? Ich glaube ja, aber um eine sichere Entscheidung zu bringen, sind weitere Untersuchungen und klinische Beobachtungen nötig. Meine Versuche, glaube ich, geben hinsichtlich dieser Frage eine Art Grundlage.

Unleugbar ist die Cirrhose des Menschen nicht ganz genau ebenso wie die der Versuchstiere, schon die Umstände, unter denen die Erkrankung zustande kommt, sind ganz andere, man darf daher, wie schon vorher erwähnt, nicht ohne weiteres die gefundenen Resultate auf die menschliche Pathologie übertragen wollen, aber ich glaube, daß meine Versuche wenigstens ergeben haben, daß einige Substanzen, welche die Klinik als disponierend für die Cirrhose der Leber ansieht, und welche experimentell auch die Leber zu schädigen imstande sind, in gleicher Weise auch andere Organe, wie die Milz, Nieren, Nebennieren, Arterien usw., schädigen können. Das festzustellen ist von großer Wichtigkeit, das ist der einzige Schluß, der aus diesen Untersuchungen zu ziehen ist; jetzt muß eine möglichst große Zahl von klinischen, pathologisch-anatomischen und experimentellen Untersuchungen die Beziehungen aufdecken, die zwischen den Veränderungen der Leber und der übrigen Organe bestehen, eine Frage, deren Beantwortung viel zur Aufklärung der Pathologie und Klinik der Lebercirrhose beitragen würde.

Schlußfolgerungen:

1. Bei lange Zeit fortgesetzter Fütterung von Tieren (Hunden, Kaninchen) mit Fleischfäulnisprodukten entstehen in der Leber mehr oder weniger schwere Veränderungen (Hyperämie, Blutaustritt, Nekrose und fettige Degeneration der Leberzellen, leichte Vermehrung des interstitiellen Gewebes usw.), aber niemals Veränderungen, die bei mikroskopischer Untersuchung

Bilder wie die Lebercirrhose des Menschen darbieten. Vorläufig darf man noch nicht von einer dyspeptischen experimentellen Cirrhose als einer wohl begrenzten Krankheit sprechen.

2. Buttersäure erzeugt in sehr langer Zeit (etwa 6 Monate) bei Kaninchen in der Leber mehr parenchymatöse als interstitielle Veränderungen, entgegen den Beobachtungen von Boix; man darf also weder von hypertrophischer noch von atrophischer experimentell mit Buttersäure erzeugter Cirrhose sprechen.

3. Äthyl- und Amylalkoholgemische erzeugen bei Hunden nach langer Zeit deutliche parenchymatöse und interstitielle Leberveränderungen, aber keine solchen, die einem gut abgegrenzten Typus der menschlichen Lebercirrhose entsprächen.

4. Alle diese bei den Versuchen benutzten Substanzen erzeugen nicht nur in der Leber eine schädliche Wirkung, sondern auch in mehr oder minder hohem Grade in vielen anderen Organen (Magen, Dünndarm, Milz, Nieren, Pankreas, Nebennieren) und manchmal auch im Circulationsapparat (Herz, Aorta).

5. Wendet man diese experimentellen Resultate auf die menschliche Pathologie an, so würde man der Ansicht eine gewisse Grundlage geben, nach welcher die Veränderungen der übrigen Organe, die man neben denen der Leber findet, Folgen derselben Schädigung sind, welche die Lebercirrhose hervorruft; mit anderen Worten: die Lebercirrhose würde nur der Ausdruck einer auch einige andere Organe betreffenden Krankheit sein.

Meinem verehrten Lehrer, Prof. Cardarelli, sage ich zum Schluß für die wichtigen Ratschläge, die er mir zuteil werden ließ, meinen besten Dank.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

Fig. 1. Kaninchenleber (Versuch III. Zeiss Ocul. 3, Obj. CC): a) hämorrhagische Infiltration in die Glissonsche Kapsel, b) kleiner Gallengang, von Rundzellen umgeben, c) Pigmentklumpen, d) perilobuläre Vene, von Rundzellen umgeben. In dem Präparat sieht man, wie das proliferierte Bindegewebe einige Lobuli umhüllt.

Fig. 2. Hundeleber (Versuch XII. Zeiss Ocul. 3, Obj. CC, ausgezogener Tubus). a) Perilobuläre Vene, mit Blut vollgefüllt, von faserigem

Bindegewebe und einigen Rundzellen umgeben, b) Gallengang, von faserigem Gewebe umgeben, c) nekrotische Leberzellen, d) atrophische verschmälerte Leberzellbalken, zwischen denen rote Blutkörperchen und proliferierte Endothelzellen liegen.

Literatur.

Afanassijew, Zieglers Beiträge f. pathol. Anat., Bd. VIII, 1890.

Azzurrini. Lo Sperimentale, p. 597, 1902.

Bamberger, Krankheiten des chylopoetischen Systems, 1864.

Bleichröder, Münch. Med. Wochenschr., 1904, Nr. 8.

Bonome, Sull' importanza delle alteraz. del plesso celiaco nella cirrosi epatica dell' uomo e nella cirrosi speriment. Bologna, 1901; refer. in Riforma Medica, vol. I, p. 51, 1902.

Boix, Le foie des dispeptiques. Thèse. Paris 1894.

Bottazzi, Sulle alterazioni del tubo intestinale della epat. interstiziale cronica — Archivio per le scienze med. 1894.

Budd, Leberkrankheiten. London 1867.

Caporali, I prodotti di intossicazione come cause predisponenti alle infezioni. Giorn. dell' Associaz. dei medici e Naturalisti di Napoli; anno 1898.

Cardarelli, Lezioni sulle malattie di fegato e delle vie biliari. Napoli 1890.

Carnot, Recherches expér. et cliniques sur les pancréatites. Thèse. Paris 1898.

Cazalis, Hygiène et régime des arthritiques. Paris 1891.

Dahlström, Alcoholismus chronicus. Leipzig 1852.

D'Amato, Il pancreas nella cirrosi volgare del fegato. Riforma Medica, anno XIX, 1904.

Derselbe, Observations cliniques et anatomo-pathologiques sur la gastrosuccorrhée continue et sur la tétanie gastrique. Revue de Médecine, 1903.

D'Amato und Macrì, Die sympathischen Ganglien des Magens bei einigen exper. und spontanen Magenkrankh. Dieses Archiv Bd. 180, 1905.

De Giovanni, Sulle alterazioni della cava ascendente complicante la cirrosi epatica. Gazz. med. ital. delle prov. venete, 1883; e Commentari di Clinica Medica. Ang. Draghi, Padova 1889.

De Grandmaison, Thèse de Paris. 1892.

De Nittis et Charrin, Semaine Médic., n. 15, 1897.

De Rechter, Bulletin de l'Acad. royale de Médec. belgique, 1892.

Dickinson, Medic.-chirurg. Transactions 1873.

Duchek, Alkohol im tierisch. Organismus. Prag. Vierteljahrsschr. 1853.

Dujardin-Beaumetz et Audigé, Comptes rendus de l'Acad. des sciences, 1875.

Eichhorst, Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. II, 1906.

Fornario, Sull' azione tossica di alcuni prodotti della putrefazione. Annali d' igiene sperim., fasc. 2, 1906.

Förster, G., Inaug.-Diss. Berlin 1868.

Frisco, Sull' azione dei veleni putridi nell' organ. animale. Lavori dell' Istit. d' igiene di Palermo. 1894—1895.

Derselbe, Alterazioni del fegato e dei reni determinate dai prodotti della putrefazione intestinale. Lavori dell' Istit. d' ig. di Palermo. vol. XIII. 1896.

Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. 1858.

Friedenwald, ref. in Deutsch. med. Wochenschr. 1905.

Hanot et Gilbert, Société médic. des Hôpitaux de Paris, 23 mai 1890.

Hanot et Boix, D'une forme de cirrhose non alcoolique du foie par autointoxication d'origine gastro-intestinale. Congrès internation. de Médec. de Rome, 1894.

Hanot, Considérations générales sur la cirrhose alcoolique. Semaine Médicale 1893.

Inghilleri, Delle alterazioni del fegato nei processi di auto-intossicazione sperimentale. Policlinico, 1897.

Joffroy et Servaux, Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool. Archives de Médec. expérim. et d'anat. pathol., vol. X, 1897.

Jovine, Ricerche sperimentali sulla cirrosi alcoolica del fegato nella prima età. La Pediatria, anno X. 1902.

Kabanoff, Archives génér. de Médecine, février-mars 1895.

Kahlden, Experim. Untersuch. über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren. Zieglers Beiträge 1891.

Klippel et Lefas, Le pancréas dans les cirrhoses veineuses du foie. Revue de Médecine, vol. XXIII, 1903.

Klopstock, Alkoholismus und Lebercirrhose. Dieses Archiv Bd. 184. Heft 2, 1906.

Krawkow, Archives de Médec. expér. et d'anat. pathol. 1896.

Kremiansky, Über Pachymeningitis haemorrhagica interna beim Menschen und Hunde. Dieses Archiv Bd. 42, 1868.

Laffitte, Intoxication alcoolique expérimentale et cirrhose de Laënnec. Thèse. Paris 1892.

Lancereaux, Intoxication par les boissons alcooliques; dans le Traité de Médecine et de thérapeutique de Brouardel et Gilbert, vol. XI, 1907.

Lando, Zeitschrift für Heilkunde, 1906.

Lange, bei Klopstock.

Lefas, Le pancréas dans les cirrhoses. Archives génér. de Médec., mai 1900.

Le Masson, Coexistence de cirrhoses éthyliques et de névrites periferiques. Thèse de Paris, 1904.

Le Roux, Contrib. à l'étude de la cirrhose hépatique alcoolique. Prédisposition et précirrhose. Thèse de Paris, 1894.

Magnan, De l'action prolongée de l'alcool chez un chien. Comptes rendus et Mémoires de la Soc. de biol., Paris 1869.

Derselbe, Recherch. de physiol. pathol. avec l'alcool et l'essence d'absinthe. Archives de physiol. 1873.

Mairet et Combemale, Bullet. de l'Acad. des Sciences 1888.

Milian et Bossuat, Le rein dans les cirrhoses biveineuses du foie. Bullet. et Mémoir. de la Soc. anatom. de Paris 1903.

Mongour, Précis des maladies du foie. Paris 1905.

Naunyn, Deutsch. Pathol. Gesellsch. Breslau 1904.

Östreich, Dieses Archiv Bd. 162.

Papillon, Lésions rénales et hépatiques d'origine alimentaire. Semaine Médic. 1900.

Pirone, Contributo allo studio della cirrosi del fegato. Giorn. internaz. delle Scienze Med. 1898.

Price, Guys Hospit. Report. 1884.

Pupier, Démonstration expérim. de l'action des boissons dites spiritueuses sur le foie. Acad. des Sciences, 27 mai 1872.

Derselbe, Congrès Médic. tenu à Lyon 1872.

Derselbe, Action des boissons alcooliques sur le foie. Archives de physiol., mai 1888.

Reale, Le intossicazioni. Conferenze. Napoli 1895.

Rovighi, Epatiti da autointossicazione intestinale. Il Morgagni, n. 10, 1897.

Derselbe, Sull' eziologia della cirrosi epatica. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 49, 1898.

Ruge, Über den Einfluß des Alkohols auf den Organismus. Dieses Arch. Bd. 49, 1870.

Sabourin, De la glande biliaire de l'homme. 1888.

Sainton et Castaigne, Archives général. de Médec., 27 septembre 1904.

Senator, Berliner Klin. Wochenschr. 1893, Nr. 51.

Steinhaus, Über das Pankreas bei Lebercirrhose. Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin, Bd. 74, Heft 5/6, 1902.

Strauss et Blocq, Étude expérim. sur la cirrhose alcoolique du foie. Arch. de physiol. norm. et pathol., tome X., p. 409.

Tinozzi, L' abuso degli aromi nell' eziologia della cirrosi volgare del fegato. Arch. per le scienze med., vol. VII, 1900.

Tobaldo, Ricerche sperim. ed istolog. sulla cirrosi del fegato. Rivista veneta di scienze med. 1891.

Verneuil, Acad. de Médec. Séance du 29 mai 1894.

Viola, Ricerche intorno all' eziologia della cirrosi epatica. L'Arte Medica, anno 1899.

XXIV.

Über heterotope mesodermale Geschwülste am unteren Ende des Urogenitalapparates.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Gießen.)

Von

Privatdozent Dr. J. G. Mönckeberg.

I.

Wilms[1] kam durch seine Untersuchungen über die Mischgeschwülste zu dem wichtigen Resultate, daß die Differenzierung der heterotopen Gewebe in ihnen der normalen Differenzierung derjenigen Körperregion gleicht, aus welcher die ihnen zugrunde liegenden Keime stammen. Nach Wilms hat daher jede Körperregion ihre bestimmten Mischgeschwülste, die in ihrem Aufbau und ihrer Zusammensetzung charakteristisch für die betreffende Region sind. Die Mischgeschwülste der Nieren zeigen einen durchaus von dem der Mischgeschwülste der Mamma abweichenden Typus, und letztere sind wiederum verschieden von den in der Kopfregion vorkommenden. Anderseits lassen sich nach Wilms heterotope Neubildungen, die an verschiedenen Plätzen des Organismus vorkommen, deren Bau aber weitgehende Übereinstimmung zeigt, zu einer Gruppe vereinigen, weil ihr Ursprung in einer Körperregion zu suchen ist, so die heterotopen mesodermalen Geschwülste der Vagina, der Cervix uteri, der Harnblase und des Vas deferens.

Von diesen letzteren wurden im hiesigen Institute einige Fälle beobachtet, deren Beschreibung ich zunächst folgen lasse, um später zu untersuchen, ob sie sich tatsächlich zu einer Gruppe vereinigen lassen.

1. Sogen. „Traubenförmiges Sarkom der kindlichen Scheide".

Dieser Fall fand bereits eine Bearbeitung in der Dissertation von J. Edwin Sweet (Gießen 1901). Da wir aber nach deren Fertigstellung noch weiteres Material zur Untersuchung erhielten, sei er hier nochmals ausführlich mitgeteilt.

Es handelte sich um ein im März 1899 geborenes Mädchen, bei dem im Alter von 19 Monaten die Eltern beim Schreien eine rötliche

Masse aus der Vagina sich vorwölben sahen. Während zuerst die Geschwulst bei Nachlassen der Bauchpressenwirkung wieder völlig verschwand, hing sie bereits nach einigen Tagen zur Vulva heraus; dabei ging Blut ab. Die erste ärztliche Untersuchung (2. Oktober 1900) ergab, daß die Vagina durch eine Geschwulstmasse bereits bedeutend erweitert war. Die Geschwulst saß mit einer markstückgroßen Basis ungefähr in der Mitte der hinteren Vaginalwand auf und hatte fast Hühnereigröße. Bei der drei Tage später erfolgenden Abtragung erwies sich die Geschwulst als so weich, daß Teile von ihr abbröckelten und verloren gingen. Die exstirpierten Massen wurden dem hiesigen Institut zur Untersuchung übersandt. — Trotzdem die Abtragung nach dem mikroskopischen Befunde eine recht ausgiebige gewesen sein mußte, langten bereits nach etwas über zwei Monaten Stücke eines abgetragenen Recidivs im Institute an. Diese und die zuerst übersandten Massen wurden von Sweet in seiner Doktorarbeit verwertet. — Nachdem die Eltern zunächst in eine Totalexstirpation nicht eingewilligt, vielmehr das Kind in homöopathische Behandlung gegeben hatten, wurde später (29. Januar 1901) bei zunehmender Kachexie des Kindes doch die Totalexstirpation von Scheide und Uterus ausgeführt. Trotzdem trat der Exitus letalis bereits zwölf Tage nach der Operation ein. Eine Sektion wurde nicht vorgenommen. —

Die zuerst übersandten Massen bestanden nach Sweet aus einer größeren Zahl einzelner, verschieden großer Stücke, welche teils von der Oberfläche, teils von der Mitte der Geschwulst zu stammen schienen. „Die ersteren überwiegen an Zahl und zeichnen sich durch eine teils grobwarzige, teils exquisit traubenförmige Anordnung aus. Ihre Oberfläche ist größtenteils glatt, prall gespannt, wie von einer gedehnten Membran überzogen, teils ist sie etwas glänzend, teils sammetartig trübe. An allen isolierten Stücken findet sich aber eine im Verhältnis zu ihrer Größe meist sehr kleine Rißfläche, so daß selbst die größten Stücke nur abgerissenen Teilen der Oberfläche einer ganz hervorragend polypös resp. traubenförmig gebauten Geschwulst entsprechen dürften.“ „Alle Geschwulstteile haben eine grauweiße oder leicht graurötliche Farbe und eine sehr weiche Konsistenz; Eindrücke durch die Pinzette bleiben nicht bestehen.“

Es handelte sich demnach um eine exquisit traubig angeordnete Geschwulst, die von der hinteren Wand der kindlichen Scheide ausgegangen war und diese stark ausgedehnt hatte. Nach Sweet hatte das makroskopische Bild die größte Ähnlichkeit mit einer Traubenmole, deren einzelne Beeren aber sehr verschieden groß waren. „Die weichen Beeren machen den Eindruck von kleinen mit einer zähflüssigen Masse prall gefüllten Säckchen. Es lag daher sehr nahe, die Geschwulst bereits nach ihrem makroskopischen Bau den sog. traubigen Sarkomen der kindlichen Scheide zuzurechnen.

Das durch die Totalexstirpation gewonnene Präparat bestand aus zwei Stücken; mit dem einen war das in toto abgetragene Rectum in Länge von 4 cm mit einer Naht am Anus noch in Zusammenhang. 6 mm hinter dem Eingang zur Scheide war eine dreieckige, nach vorn zu laufende Excoriation vorhanden, an deren Spitze sich eine linsengroße weiche Wucherung fand. Der hinteren Scheidenwand saß, 16 mm oberhalb des Scheideneinganges beginnend, eine 33 mm im Durchmesser haltende Geschwulst mit breiter Basis auf, die sich nach oben bis in das hintere Scheidengewölbe erstreckte und kontinuierlich in die hintere Uteruswand sich fortzusetzen schien. Der Geschwulst saß hinten oben der 3 cm lange Uterus (?) auf, der an seinem vorderen Umfang bei der Operation von der Geschwulst losgetrennt worden war. Die Wand des Uterus war von weicher Beschaffenheit, glasig durchscheinend. Das Cavum Douglasii war als solches nicht mehr vorhanden, da sich das Geschwulstgewebe nach hinten bis zur vorderen Rectumwand hin erstreckte. Der Tumor war 7—9 mm von seinem Abgang an der hinteren Scheidenwand entfernt quer abgetragen.

Der Abtragungsfläche paßte genau das zweite Stück des bei der Totalexstirpation gewonnenen Präparates auf, das ganz aus Geschwulstgewebe bestand. Dieses Stück war von länglichovaler Gestalt, von hinten oben nach vorn unten sich verschmälernd, bis 40 mm breit, 62 mm lang und 15 mm dick, so daß die ganze Geschwulst demnach 22—24 mm dick gewesen war. Während die Oberfläche des Tumors größtenteils glatt war, zeigte sich am unteren Pol eine lappige Beschaffenheit. Nach abwärts setzte sich die Geschwulst in zwei Fortsätze fort, einen schmalen, 55 mm langen, etwa 1 cm breiten und 5—6 mm dicken, etwas gedrehten, bandförmig nach unten verlaufenden, und einen kürzeren, blattartigen, 10 mm langen, 13 mm breiten und 4 mm dicken. An der Unterfläche des Tumors, und zwar vorn, wo er in seine Ausläufer übergeht, fand sich ein annähernd kirschgroßer, mit oedematöser Schleimhaut ausgekleideter Hohlraum mit einzelnen stark injizierten Gefäßen. Die beiden Fortsätze der Geschwulst waren im Gegensatz zu der Hauptgeschwulst von dunkelroter Färbung (Stauung).

Bei der Beschreibung des mikroskopischen Befundes der beiden ersten übersandten Operationsergebnisse folge ich den in der Dissertation von Sweet niedergelegten Resultaten. Es wurden von dem ersten Material mehrere isolierte Beeren, einige traubige Gebilde und Stücke aus der Mitte und der Peripherie des Geschwulststieles teils frisch, teils nach vorheriger Einbettung in Celloidin oder Paraffin untersucht. Als geeignetste Färbung fand Sweet die van Giesonsche.

Die vorläufige Diagnose hatte auf Fibromyxom gelautet; es waren Spindel-, Rund- und Sternzellen in reichlicher Inter-

cellularsubstanz, die einen geronnenen Eindruck machte, gefunden worden.

Bei der genaueren Untersuchung wurde zunächst konstatiert, daß alle sich in die Scheide vorwölbenden Geschwulstabschnitte von Scheidenepithel in verschieden dicker Lage überzogen wurden, daß dieses glykogenreich war und daß sich nirgends Ulcerationen vorfanden. Nur an den Kuppen der warzigen Hervorragungen fehlte stellenweise das Epithel. In gewissen Abständen, entsprechend dem Verlaufe größerer Gefäße, drängte das Geschwulstgewebe gegen das Epithel an, wodurch eine ungefähr papilläre Anordnung zustande kam. Über den Papillen war das Epithel vorgetrieben und abgeplattet, zwischen ihnen in den Tälern zeigte es dickere Schichtung.

Die Geschwulst selbst zeichnete sich durch eine ungemeine Mannigfaltigkeit der Zell- und Gewebsformationen aus. Auf Längsschnitten durch die Mitte größerer Beeren sah man ein nicht sehr dichtes faseriges Gewebe zusammen mit einem oder mehreren Blutgefäßen aus dem Stiel hervortreten und sich fächerförmig um die Verzweigungen der Blutgefäße verteilen. Dadurch entstand ein grobmaschiges Fächerwerk, in dessen Maschen reichliche Zellen vorhanden waren. Bei stärkerer Vergrößerung bestanden die ausstrahlenden Fasern zum kleineren Teil aus dünnen bindegewebigen welligen Fasern, der größere Teil stellte ganz zarte, sehr verschieden lange, mit ihren Langseiten aneinanderliegende Spindelzellen mit länglich ovalen, mäßig chromatinreichen Kernen und zartem feinkörnigen Protoplasma dar. Dazwischen fanden sich einzeln oder in Gruppen und Reihen liegend Rundzellen vor. Verstärkt wurden die Faserzüge durch sehr reichlich vorhandene quergestreifte Muskelfasern, hin und wieder auch durch Züge glatter Muskelfasern.

In dieses Gerüstgewebe, das, wie Sweet betont, keine scharfe Abgrenzung zeigte und keine selbständige Bedeutung besaß, waren ein Netzwerk feiner Fäden und reichliche Zellen eingebettet. Die Fäden anastomosierten vielfach miteinander und verliefen geknickt oder wellig; teilweise stellten sie Reihen feinster Körnchen dar; an anderen Stellen waren sie breiter, homogen und machten einen starren Eindruck. Die dazwischen befindlichen Zellen zeigten verschiedene Form: es waren Rund-

zellen mit großem chromatinreichem Kern und fein granuliertem Protoplasma, das vielfach die Zellen mehr oder minder ausfüllende, mit Glykogentropfen gefüllte Vacuolen aufwies, vorhanden; die meisten Zellen waren aber äußerst polymorph mit länglichen Kernen, die Kernkörperchen und wenig körniges Chromatin besaßen. Das Protoplasma dieser letzteren Zellen umgab sehr zart, fein granuliert, nur in geringer Menge und nicht scharf abgegrenzt, meist ungleichmäßig angeordnet den Kern und zeigte ausstrahlende Ausläufer, durch die die verschiedene Zellform bedingt wurde. Die Intercellularsubstanz war stellenweis mehr homogen und transparent und ließ Wellenlinien erkennen, die stets in gleicher Richtung verliefen; hier lagerten dann die langausgezogenen spindelförmigen Zellen in gleicher Richtung wie die Wellenlinien. Es unterlag nach Sweet keinem Zweifel, daß es sich hier um eine zähflüssige, schleimige Grundsubstanz handelte, die durch die Konservierung geronnen war und dabei Faltenbildungen in Form der Wellenlinien erzeugt hatte.

Die Vermutung, daß kein Oedem, sondern eine mucinhaltige Grundsubstanz vorlag, wurde durch die frische Untersuchung mit Essigsäure und verschiedene Farbreaktionen auf Mucin (Methylenblau, Thionin) bestätigt.

An anderen Stellen trat das mucinhaltige Gewebe zurück hinter dichtgedrängten spindel- und sternförmigen Zellen. — In den kleineren Beeren fehlte meist ein ausgesprochenes Gerüstgewebe, sowie die auffallend dickwandigen Blutgefäße der größeren Beeren. Es lag ein gleichmäßigerer Aufbau aus Rund-, Spindel- und Sternzellen vor in teils homogener oder leicht streifiger, teils feinfädiger Grundsubstanz mit zahlreichen dünnwandigen Kapillaren. Derartige Beeren wurden von Sweet als jüngere Stadien der Geschwulstentwicklung angesprochen. Meist zeigten die Geschwulstbeeren deutliche Abhängigkeit in ihrem Bau von der Beschaffenheit des Muttergewebes, aus dem sie vorsproßten.

Schnitte aus dem Geschwulststiel wiesen ein wesentlich festeres Gefüge auf. An der einen Langseite fand sich Muskelgewebe, das dem Constrictor vestibuli entsprach und normales submucöses Bindegewebe der Scheide, das ganz unvermittelt

mit scharfer Begrenzung in die Geschwulstmasse überging. Letztere zeigte dicht gelagerte und meist in derselben Richtung verlaufende Bindegewebsfasern mit nicht sehr reichlichen Kernen, durchzogen von schmalen Kapillaren und einzelnen größeren Blutgefäßen. In den schmalen Lücken dazwischen fanden sich Zellen vom selben Typus, wie in den Beeren; im ganzen war der Stiel aber zellarm. Dagegen zeigte er aber einen großen Reichtum an glatten Muskelfasern. Diese waren hier, wie an den andern erwähnten Stellen, schmal, aber sehr lang; ihr Plasma war zart, feinkörnig oder homogen, der Kern stäbchenförmig mit reichlichem körnigen Chromatin. Die Fasern lagen stets in größeren Verbänden mit ihren Langseiten aneinander, vielfach verliefen sie auch gekreuzt.

Elastische Fasern sah man in den Beeren subepithelial und perivasculär, im Stiel ebenfalls perivasculär, überall nur in geringer Menge.

Den hervorragendsten Anteil der Geschwulst bildeten die in ungeheuerer Menge vorhandenen quergestreiften Muskelfasern, die sowohl im Stiel, als in den Beeren — hier bis dicht unter das Scheidenepithel reichend — zu finden waren. Sie lagen nirgends in größeren Verbänden, meist völlig isoliert, höchtens paarweise beieinander. Ihr Nachweis war nicht leicht, da nur unentwickelte Formen, meist ohne ausgesprochene Querstreifung, vorlagen; zum Nachweis war die Färbung nach van Gieson, wie Sweet hervorhebt, unentbehrlich.

Den Grundtypus der unentwickelten quergestreiften Muskelfaser bildeten lange faserartige Gebilde mit mehreren, oft sehr zahlreichen, in Reihen angeordneten Kernen. In den Schnitten war nie ein ausgesprochenes Ende zu sehen, was auf einen stark gebogenen Verlauf hindeutete. Die im Schnitt getroffenen Bruchstücke zeigten sehr verschiedene Länge und auch wechselnde Breite. Die Kerne lagerten in der Mitte, flankiert von teils homogenem, teils ganz fein streifigem Protoplasma, waren säulenartig angeordnet, besaßen wechselnde Breite und dichtes, stark färbbares Chromatin. Die meisten Fasern machten den Eindruck eines röhrenartigen Baues, namentlich die mit verminderter Kernzahl und vermehrtem Sarkoplasma. Bei diesen waren die Kerne größer, dunkel gefärbt, zackig und zeigten einen ver-

schie… …l-
Kern … …hr
Röhre… …ge
Fasern … …ner
die Röhrenform … …del
schmales Band … …ren
Formenreichtum … …tten-
Schrumpfung … …hnitt
Konservierung … …skel-
ergab. … …g an
ausgefällt … … liegt
und wieder … …Tumor-
Glykogen… …mucin-
Kern oder … …dehnten
oder … … weiten
An… …s Tumor-
etwas … …skelfasern
fibrilläre … …r nur auf
ihnen … …m größten
An … …ufen öfters
liche … …Bündeln zu-
an einer … …Schnittes sich
glatten … …det sich quer-
Bezie… …mit Sarkolemm
… …ammmuskulatur
… …u diesen Muskel-
… …chten.
… …, die ungefähr dem
… …rat entsprechen, tritt
… …age, das durch eine
… …bes sich völlig von dem
… …enen Gewebe nach vorn
… …athologische Veränderungen
… …s den erwähnten Einschnitt
… …abwärts und hinten fort in
… …weißdrüsen und vereinzelten
… …gehört und die vorher
… …erzieht. Die letztere

Die tiefste Einziehung, die sich im unteren Drittel des Schnittes findet, ist ausgekleidet mit geschichtetem Plattenepithel vom Typus des Scheidenepithels. Unter dem Epithel liegen Züge parallelfaserigen, ziemlich kernarmen Bindegewebes und glatter Muskelfasern. Vom oberen Rande des Schnittes her ziehen lockere Bündel glatter Muskelfasern, mit ihren Langseiten dicht aneinanderliegend, durch den Schnitt bis ungefähr in die Höhe des von Epithel ausgekleideten Einschnittes. Zwischen diesen Bündeln verlaufen bald quer-, bald längsgetroffen einzelne oder zu mehreren locker nebeneinander liegende quergestreifte Muskelfasern in verschiedenen Entwicklungsstadien. Am häufigsten sind Hohlfasern mit säulenartig aufgereihten Kernen. Daneben finden sich auch Bandfasern, und an diesen ist oft die Querstreifung außerordentlich deutlich nachzuweisen. Im übrigen zeigen die Schnitte ein bald dichteres, bald lockereres Gefüge polymorpher Zellen mit körniger oder feinfädiger netzartig geronnener Zwischensubstanz, ganz analog dem von Sweet in den Beeren beschriebenen Tumorgewebe.

Bei der Färbung mit Bestschem Karmin findet sich Glykogen namentlich an den Stellen, wo quergestreifte Muskelfasern liegen, und zwar in Form kleiner roter Kügelchen zwischen den Fasern und als segmentierte Cylinder und gröbere Tropfen in dem zentralen Hohlraum der Hohlfasern. Oft bestehen die Glykogencylinder aus einem Konglomerate kleinerer und größerer Kügelchen und Tröpfchen, die meist den Hohlraum nicht völlig ausfüllen. Bei Querschnitten sieht man in entsprechender Weise zuweilen den Protoplasmaring etwas abgerückt von dem zentralen Glykogenpfropf. An einzelnen Hohlfasern liegt das Glykogen außer in dem Hohlraum noch in Form feinster Tröpfchen im Protoplasma selbst drin. — Außerdem findet sich Glykogen in den vacuolisierten polymorphen Tumorzellen, zwischen denselben und im Plattenepithel, hier in Form von Halbmonden.

Die späteren, allmählich immer größer werdenden Schnitte der Serie zeigen eine ganz unregelmäßige Form. Nur der obere Rand bleibt ziemlich glatt, und hier findet sich an der Oberfläche eine Schicht, die an den Serosaüberzug des Uterus erinnert: bisweilen eine kontinuierliche Reihe platter Deckzellen,

die hier und da mehrschichtig ist oder kleine cystische Hohlräume erkennen läßt: darunter parallel zur Oberfläche mehr oder minder lockere Bindegewebsfasern, auf die dann Züge glatter Muskulatur folgen. Im oberen Abschnitt sind ferner einzelne ziemlich dickwandige Blutgefäße, Nervenfaserbündel und ein sympathisches Ganglion nachzuweisen. Im unteren Teil des Schnittes bleibt auf der ganzen Serie der von Plattenepithel ausgekleidete, allmählich sich vertiefende Einschnitt mit den umgebenden Bindegewebsfasern und glatten Muskelbündeln bestehen. Im übrigen ist irgend eine Orientierung an diesen mittleren Schnitten der Serie nicht möglich: es liegt vielmehr ein bald dichteres, bald lockereres Gefüge von Tumorgewebe vor, an den lockeren Stellen mit der geronnenen mucinhaltigen Zwischensubstanz und häufig mit ziemlich ausgedehnten Hämorrhagien. Fast überall sind neben zahlreichen weiten Kapillaren und kleineren Blutgefäßen, um die sich das Tumorgewebe stets verdichtet, einzelne quergestreifte Muskelfasern vorhanden, meist sehr stark geschlängelt und daher nur auf kurze Strecken zu verfolgen. Die Fasern haben zum größten Teil ein geringes Kaliber, sind kernreich und verlaufen öfters mehrfach umeinander geschlängelt in lockeren Bündeln zusammen. — An einem vom unteren Ende des Schnittes sich nach abwärts erstreckenden lappigen Fortsatz findet sich quer- und längsgetroffene quergestreifte Muskulatur mit Sarkolemm und Perimysium, offenbar zur mitexstirpierten Dammmuskulatur gehörig. Die Tumorzellen dringen dicht bis zu diesen Muskelbündeln vor und infiltrieren die oberen Schichten.

Auf den letzten Schnitten der Serie, die ungefähr dem sagittalen Durchschnitt durch das Präparat entsprechen, tritt am hinteren Abschnitt das Rectum zutage, das durch eine Schicht lockeren Fett- und Bindegewebes sich völlig von dem durch die Tumormassen eingenommenen Gewebe nach vorn hin abgrenzen läßt und keinerlei pathologische Veränderungen aufweist. Außerdem setzt sich das den erwähnten Einschnitt auskleidende Plattenepithel nach abwärts und hinten fort in äußere Haut mit Talg- und Schweißdrüsen und vereinzelten Haaren, die offenbar der Perinealhaut angehört und die vorher erwähnte quergestreifte Dammmuskulatur überzieht. Die letztere

wird auf diesen Schnitten mehr und mehr von Tumorgewebe infiltriert, das hier auch ziemlich zahlreiche unentwickelte quergestreifte Muskelfasern mit sich führt. — Im übrigen zeigen die Schnitte wiederum das gleiche Bild: dichtere und lockerere Tumormassen, durchzogen von dünnen Bündeln glatter Muskelfasern und einzelnen quergestreiften Muskelfasern, sehr gefäßreich, mit größeren und kleineren Blutungen. Vom Uterus ist mit Sicherheit nichts nachzuweisen; nur am obersten Rande der Schnitte, der seiner Lage zum Rectum nach der Serosafläche des Fundus uteri entsprechen muß, findet sich die erwähnte an Serosa erinnernde Schicht und unter ihr eine Lage ziemlich dichter. glatter Muskulatur mit dickwandigen geschlängelten Blutgefäßen, an die nach unten hin das Tumorgewebe direkt angrenzt. Der vordere etwas konkave untere Rand der Schnitte entspricht der Abtragungsfläche des aus der Scheide sich vorwölbenden Tumors.

Die andere Hälfte des bei der Totalexstirpation gewonnenen ersten Stücks wurde in mehrere horizontale Scheiben zerlegt. die zum Teil in Paraffin eingebettet wurden. Auch an den von diesen Blöcken hergestellten Schnitten ist mikroskopisch eine genaue Orientierung unmöglich. Die ungefähr dreieckigen Schnitte zeigen an der hinteren Hälfte der glatten, dem Sagittalschnitt durch das ganze Stück entsprechenden Kante den halben Querschnitt durch das Rectum, das sich auch hier völlig von dem Tumorgewebe abgrenzen läßt. Die vordere Partie ist in ziemlich großer Ausdehnung nekrotisch und durchsetzt von ausgetretenen roten Blutkörperchen. Seitlich vom Rectum finden sich quer- und längsgetroffene Bündel völlig ausgebildeter quergestreifter Muskulatur. Der ganze übrige Schnitt wird eingenommen von Tumorgewebe, das bald zellreicher, bald reicher an geronnener mucinhaltiger Intercellularsubstanz von glatten Muskelbündeln und ziemlich zahlreichen embryonalen quergestreiften Muskelfasern durchzogen wird. An einem Einschnitt an der Spitze des dreieckförmigen Schnittes findet sich wiederum geschichtetes Plattenepithel vom Charakter der Scheidenschleimhaut.

Das zweite, makroskopisch nur aus Tumorgewebe bestehende Stück des bei der Totalexstirpation gewonnenenen Präparates wurde in analoger Weise wie das erste, teils in

Längs-, teils in Querschnitte zerlegt. Auf den Längsschnitten läßt sich zunächst konstatieren, daß die Oberfläche dieses Stückes zumeist nekrotisch ist; die nekrotischen Randpartien sind in größerer oder geringerer Ausdehnung von polymorphkernigen Leukocyten infiltriert. Bei Lupenvergrößerung sieht man in dem die Schnitte völlig einnehmenden Tumorgewebe keine Spur irgendwelcher Anordnung: stellenweise liegt ein dichtes Gefüge mit vielfach sich kreuzenden Faserzügen vor, an anderen Stellen ist das Gewebe ganz locker und zwischen seinen Elementen findet sich eine von zahlreichen Kapillaren und größeren Blutgefäßen durchzogene, glasig durchscheinende Grundsubstanz. In der Nachbarschaft der Blutgefäße ist meist eine dichtere Anordnung von Fasern und Zellen zu sehen. Bei stärkerer Vergrößerung liegen in den dichteren Partien ziemlich zahlreiche glatte Muskelfasern meist in Bündeln dicht aneinander; dazwischen finden sich Züge ziemlich kernarmen faserigen Bindegewebes. Beide schließen zwischen sich Lager polymorpher Zellen mit mehr oder weniger, oft überhaupt gar keiner homogener Grundsubstanz ein. Dadurch kommt stellenweis eine unregelmäßig alveoläre Anordnung zustande. An den lockeren Stellen sind die gleichen zelligen Elemente vorhanden, die nur durch starke Zunahme der teils homogen, teils körnig oder fädig geronnenen Intercellularsubstanz bedeutend auseinander gerückt erscheinen. Im Gefolge der Kapillaren und dickwandigeren Blutgefäße sind auch hier einzelne glatte Muskel- und Bindegewebsfasern zu konstatieren. Die bei der makroskopischen Beschreibung erwähnten beiden Fortsätze bestehen völlig aus nekrotischem Tumorgewebe mit eitriger Infiltration und Durchsetzung mit roten Blutkörperchen.

Bei der Färbung auf Glykogen nach Best erweisen sich die polymorphkernigen Leukocyten als stark glykogenhaltig. Die polymorphen Geschwulstzellen zeigen meist einen großen ovalen bläschenförmigen Kern mit 1—3 Kernkörperchen und im körnigen Protoplasma Vacuolen, die mit Glykogentröpfchen teilweise angefüllt sind. In den dichteren Gewebspartien zeichnen sich Hohl- wie Bandfasern durch ihren Glykogengehalt als quergestreifte Muskelfasern vor den übrigen Elementen aus. Die Fasern sind hier von gleichmäßigem Kaliber und besitzen

oft sehr zahlreiche, in den Hohlfasern meist zackige Kerne. die säulenartig aufgereiht sind. Zwischen den Fasern sieht man stellenweise lange Spindelzellen mit granuliertem, nicht glykogenhaltigem Protoplasma ohne Andeutung einer Querstreifung.

An den Querschnitten ist an einigen Stellen der papillär vorgewucherten Oberfläche ein mehrschichtiger Plattenepithelbelag noch vorhanden. In einigen Schnitten, die im übrigen dieselben Charaktere wie die Längsschnitte aufweisen, sind in der Nähe der Abtragungsfläche förmliche Lager längs- und quergetroffener Muskelfasern vorhanden, die hier besonders deutlich, oft auf lange Strecken, die Querstreifung erkennen lassen. Sie liegen häufig dicht neben Bündeln glatter Muskelfasern, von denen sie sich schon bei schwacher Vergrößerung durch ihre intensivere Tinktion bei van Gieson-Färbung. sowie dadurch auszeichnen, daß sie nie zu Bündeln vereinigt und stets sehr stark geschlängelt verlaufen. Neben Hohl- und Bandfasern finden sich keulenartige Formen und Fasern mit großen knopfförmigen Anschwellungen an einem Ende. In diesen Anschwellungen sieht man ein Gewirr feinster Fibrillen. Nirgends ist an den quergestreiften Fasern eine Andeutung einer Sarkolemmbildung zu sehen. Quergetroffene Hohlfasern zeigen oft sehr deutlich einen völlig geschlossenen Protoplasmaring, in dem ein zackiger Kern, umgeben von einem ungefärbten Hof, liegt; an anderen wird der zentrale Hohlraum ausgefüllt von einem ganz blaß tingierten homogenen Cylinder.

In den übrigen Partien der Schnitte wechseln wiederum dichtere Gefüge mit lockereren ab. In ersteren sind meist ziemlich reichliche glatte Muskelfasern vorhanden, bisweilen zwischen ihnen eine vereinzelte stark geschlängelte oder abgeknickte quergestreifte; in den letzteren überwiegt die mucinhaltige Grundsubstanz. Nach der von Epithel bedeckten Oberfläche hin nimmt die Geschwulst immer mehr an Zell- und Faserreichtum ab, doch lassen sich stellenweise noch dicht subepithelial quergestreifte Muskelfasern nachweisen.

Schließlich habe ich noch eine Reihe von Präparaten untersucht, die von der ersten Operation herstammten. Meine

Befunde decken sich durchaus mit den von **Sweet** beschriebenen, so daß es sich erübrigt, auf sie eingehen. Nur das sei erwähnt, daß es mir überhaupt nicht möglich war, in diesen Schnitten eine Querstreifung an den ziemlich zahlreich vorhandenen Band- und Hohlfasern nachzuweisen, während der Nachweis an den nur von mir untersuchten Stücken relativ häufig gelang.

2. Rhabdomyom der Harnblase.

Diesen Fall verdanke ich Herrn Dr. Felix Kremer in Kreuznach, der dem hiesigen Institute das Resultat seiner Operation zur Untersuchung zugehen ließ. Aus der Krankengeschichte ist folgendes mitzuteilen:

Frl. W., 23 Jahre alt, Kinderfräulein in Kreuznach, erkrankte plötzlich an außerordentlich heftigen Blasenblutungen, die zwei Tage lang zu Hause ohne den geringsten Erfolg vom Arzte behandelt wurden. Vorher waren besondere Blasenbeschwerden nie vorhanden gewesen; nur etwa sechs Wochen vorher hatte die Pat. etwas Tenesmus verspürt, nachdem sie auf offenem Wagen nach Hause gefahren war und bei dieser Gelegenheit die Blase erkältet zu haben geglaubt hatte. Die Blasenreizung war dann wieder spurlos verschwunden, bis die Blutungen einsetzten. Die Patientin wurde in das Krankenhaus gebracht, wo nach einigen vergeblichen Versuchen, durch Ausspülungen der Blase mit $\frac{1}{1000}$ Adrenalin-, Tannin-, Argentum nitricum- usw. Lösungen die Blutungen zu stillen, in Narkose die digitale Exploration der Blase vorgenommen wurde. Bei dieser Untersuchung wurde ein blumenkohlartiger Tumor der hinteren Blasenwand gefunden, der mit kurzem breiten Stiel der Schleimhaut im Bereich des Trigonum aufsaß. Nach mehreren Tagen wurde der Tumor durch die Sectio alta entfernt. Danach ging die Heilung glatt von statten, so daß die Kranke nach achtwöchentlichem Aufenthalt im Hospital als gesund entlassen werden konnte. Sie hatte sich vorzüglich erholt und gekräftigt. Bei ihrem späteren mehrmaligen Wiedererscheinen in der Sprechstunde bot sie das Bild blühender Gesundheit. Die jedesmal vorgenommene Urinuntersuchung ergab durchaus normalen Befund. Etwa ein halbes Jahr nach der Operation trat ein Blasenkatarrh auf, ohne daß ein Recidiv konstatiert werden konnte. —

Am 14. Februar 1906 sandte Herr Dr. Kremer Massen, die bei der Patientin nach der erwähnten Injektion von $\frac{1}{1000}$ Adrenalinlösung spontan mit dem Urin abgegangen waren. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß die Massen völlig nekrotisch waren; doch ließ sich hier und da erkennen, daß jedenfalls Gewebsbestandteile, nicht etwa Gerinnsel oder dergleichen vorlagen.

Am 8. März 1906 traf dann der am Tage zuvor exstirpierte Tumor ein mit der Bemerkung, er habe frisch 98 g gewogen und etwa $\frac{1}{3}$ des Blasencavum ausgefüllt.

Das leider in Spiritus übersandte Präparat bestand aus neun verschiedenen Stücken, von denen die größten 57:35:34, 45:30:28 und 40:29:16 mm maßen. Ihre Form war ebenso unregelmäßig, wie ihre Größe verschieden. Die meisten ließen eine stark gewölbte, teils glatte, teils grobhöckerige Oberfläche, stellenweise mit langen, aber ziemlich dicken papillomatösen Vorwucherungen erkennen, an der geronnenes Blut klebte; die Unterfläche entsprach stets der Stelle, mit welcher die einzelnen Stücke zusammengehangen oder dem Stiel aufgesessen hatten. An einigen Stücken zeigte die Oberfläche ganz seichte Ulcerationen und stellenweise Faltenbildungen, die auf Schrumpfung durch die Konservierung schließen ließen. An der Unter- resp. Wundfläche lag ein ziemlich grobmaschiges Gefüge unregelmäßig sich kreuzender Stränge zutage. Auf Schnitten, die senkrecht zur Unterfläche ausgeführt wurden, boten die Stücke entweder ein ziemlich homogenes Aussehen dar, oder man sah von der Unterfläche ausstrahlende und fächerförmig nach der Oberfläche hin immer zarter werdende Faserzüge, mit denen sich andere querverlaufende vielfach kreuzten. Die Farbe des Tumors war (wohl infolge der Alkoholfixierung) durchweg eine blaßgraugelbliche, nur das an der Oberfläche haftende geronnene Blut hatte einen bräunlichen Farbenton.

Aus den Stücken wurden Quer- und Längsscheiben herausgeschnitten und teils in Paraffin, teils in Celloidin eingebettet. Schnitte von den so erhaltenen Blöcken wurden nach möglichst zahlreichen Methoden gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab zunächst, daß es sich um einen Tumor von vorwiegend faseriger Struktur handelt, der aus einzelnen Knollen, die einem gemeinsamen Stiel aufsitzen, sich zusammensetzt. An allen Stücken zeigt sich die Oberfläche des Epithels fast völlig beraubt und mehr oder weniger weit in die Tiefe reichend nekrotisch. Nur an ganz vereinzelten Stellen, und zwar nur an tieferen Einsenkungen findet sich ein mehrschichtiges Epithel vom Charakter des Übergangsepithels der Harnblase. An allen übrigen Stellen sind die nekrotischen Randpartien durchsetzt von roten Blutkörperchen und ziemlich zahlreichen polymorphkernigen Leukocyten. In einer Scheibe aus dem größten Stück (57:35:34) ist der Stiel der Geschwulst senkrecht zur Innenfläche der Harnblase getroffen. Hier sieht man auf den Schnitten, daß bei der Exstirpation mit dem Stiel noch seitlich an diesen heran-

tretende Harnblasenschleimhaut mit entfernt worden ist. Die Schleimhaut setzt sich noch fort auf den kurzen Stiel, hört aber ziemlich abrupt da auf, wo dem Stiel die Tumorknollen aufsitzen, und macht hier der nekrotischen Randzone Platz. Der Stiel selbst wird gebildet aus quer- und längsgetroffenen Bündeln glatter Muskulatur, die der vorgedrängten Harnblasenmuskulatur entspricht. Die einzelnen Muskelbündel liegen ziemlich weit auseinander, getrennt durch ein mäßig kernreiches, grobfaseriges Bindegewebe, das auffallend weite und zum Teil ziemlich dickwandige Blutgefäße, Arterien und Venen, sowie ebenfalls dilatierte Lymphgefäße führt. Die Muskelbündel werden umsponnen von feinen elastischen Fasern.

Der Stiel, der nach diesem Befunde nicht der Geschwulst selbst zuzurechnen ist, läßt sich gegen das Tumorgewebe fast überall scharf abgrenzen; nur einige kleinere Muskelkündel erscheinen gegen die Geschwulst vorgeschoben und werden von deren Gewebe allseitig umgeben; in die Muskelbündel selbst scheint nirgends ein Einwuchern stattgefunden zu haben.

In allen untersuchten Stücken des Tumors zeigt dieser einen übereinstimmenden relativ einfachen Bau. Von der Unterfläche, also der Fläche, mit welcher die einzelnen Knollen zusammenhingen oder dem Stiel aufsaßen, strahlen Faserbündel fächerartig gegen die Oberfläche aus, begleitet von ziemlich dickwandigen Gefäßen. Diese Fasern werden vielfach durchkreuzt von anderen, die parallel oder schräg zur Oberfläche verlaufen. Während nun in der Nähe der Unterfläche dieses Maschenwerk von Fasern ein außerordentlich dichtes ist, wird es entsprechend der fächerartigen Ausbreitung der erstgenannten Fasern nach der Oberfläche zu immer lockerer, so daß hier schon bei schwacher Vergrößerung die einzelnen Fasern getrennt durch dünnfädige Massen mit einzelnen Kernen zu sehen sind. Stellenweise wird durch die sich kreuzenden Fasersysteme eine unregelmäßig alveoläre Struktur erzeugt; die scheinbaren Alveolen werden ausgefüllt von rundlichen Gebilden mit Kernen, die sich bei stärkerer Vergrößerung als quergetroffene weitere Fasern erweisen.

Bei der Untersuchung mit starken Objektiven zeigt es sich, daß die die Faserbündel zusammensetzenden Elemente keines-

wegs gleichwertig sind. Es ist zunächst ein bindegewebiger Anteil vorhanden, der um so stärker ist, je mehr man sich der Unterfläche resp. dem Stiele nähert. Bei der Färbung nach van Gieson sieht man in den von der Unterfläche ausstrahlenden Bündeln ziemlich breite, leuchtend rot gefärbte, kernarme Bindegewebsmassen und in diese eingebettet, nach der Peripherie hin mehr und mehr überwiegend, gelbgefärbte, bald gestreckt, bald geschlängelt oder geknickt verlaufende Fasern von sehr verschiedener Breite und Länge. Diese Fasern bilden namentlich nach der Peripherie zu den Hauptbestandteil der ganzen Geschwulst und zeichnen sich durch einen großen Formenreichtum aus.

An Zahl herrschen bei weitem außerordentlich lange, gestreckt verlaufende, ziemlich schmale Fasern vor, mit ein oder zwei, selten mehr Kernen, die länglich oval in der Mitte der Faser liegen. Sind mehrere Kerne vorhanden, so reihen sie sich säulenartig dicht hintereinander auf mit ihren Längsachsen in der Faserrichtung. Die Kerne sind durchweg bläschenförmig; eine dunkel tingierbare dünne Membran umschließt die lichte Kernsubstanz, in der mehrere runde oder eckige, meist kleine Chromatinbröckel eingeschlossen sind. Zuweilen sieht man neben solchen kleinen Chromatinbestandteilen einen größeren, unregelmäßig geformten. Die Form der Kerne ist kurz bis außerordentlich langoval und scheint sich dem Kaliber der Faser in der Weise anzupassen, daß gestrecktere lange Kerne, breitere kurze Kerne besitzen. Die Fasern selbst setzen sich zusammen aus sehr feinen, gewellt verlaufenden Fibrillen, die sich stellenweise zu etwas dickeren Strängen verklumpen. Bei der Färbung nach van Gieson nehmen die Fasern einen gelben Farbenton an, der sich von dem der im Stiel befindlichen glatten Muskulatur durch eine grünliche Nuance deutlich unterscheidet. Wie die Enden dieser Fasern sich verhalten ist schwer zu sagen, da man trotz des gestreckten Verlaufes kaum je das kerntragende Mittelstück mit einem oder beiden Enden in ein Gesichtsfeld bekommt. Sie verjüngen sich mit Sicherheit gegen die Enden zu und scheinen spitz ausgezogen zu enden. Die einzelnen Fasern von diesem Typus liegen meist zu mehreren beieinander, selten direkt Seite an

Seite, meist in lockeren Bündeln, getrennt durch feine, gewellt verlaufende Bindegewebsfasern, deren Kerne durch ihre polymorphe Form und weit stärkere Tingierbarkeit sich scharf von denen der gelben Fasern abheben.

Neben diesen Elementen kommen andere vor von weit stärkerem Kaliber, oft auch durch ihren geschlängelten Verlauf sich vor jenen auszeichnend. Ihre Kerne sind größer, sonst aber durchaus vom gleichen Bau; die Fasersubstanz zeigt genau dieselben färberischen Qualitäten. Um den Kern herum, der häufig in einer mehr oder minder beträchtlichen Anschwellung der Faser liegt, macht die sonst fibrilläre Faserstruktur einem dünnmaschigen Netzwerk Platz, dessen Stränge sich bisweilen mit Kernfarben fleckweise färben. In den lichten Maschen sind öfters homogene Klümpchen und Tröpfchen vorhanden, die sich mit Bestschem Carmin rosa färben lassen. Außer an den Stellen, wo der meist nur in der Einzahl vorhandene Kern sitzt, finden sich manchmal im Verlauf der Fasern noch Anschwellungen, an denen die Längsfibrillen sich dicht an die Peripherien drängen und zwischen sich ein klumpig homogenes, meist rundliches Gebilde einschließen, das ebenfalls sich bei der Bestschen Färbung rosa tingiert. Einige Male sah ich anscheinend ein Ende dieser Fasern in einer kolbigen oder knopfartigen Auftreibung, in der die Fibrillen sich wirr zusammenknäuelten. Sehr selten finden sich dicht neben dem Kern gabelartige Teilungen, wobei dann die Teilungsstelle außerordentliche Breite zeigt.

Schließlich sind in nur geringer Anzahl röhrenartige Gebilde nachzuweisen, deren Wände wiederum aus zarten längs verlaufenden Fibrillen bestehen. In dem zentralen Hohlraum liegen die Kerne, meist mehrere hintereinander gereiht, von genau dem gleichen Typus, wie die der übrigen Fasern. Der Röhreninhalt ließ sich nur ganz selten und dann auch nur blaß mit der Glykogenfärbung darstellen. Am Rande einiger dieser röhrenförmigen Fasern glaube ich eine Andeutung von Querstreifung gesehen zu haben: Im übrigen sei gleich hier bemerkt, daß trotz immer wiederholten Suchens es nicht gelang, an irgend einem der Fasertypen mit Sicherheit Querstreifung nachzuweisen.

Da, wo Faserbündel quer getroffen sind, lassen sich die erwähnten Typen leicht wiedererkennen. Man sieht runde oder ovale Querschnitte von verschiedenem Kaliber, mit oder ohne zentral oder an der Peripherie gelegenem Kern, ferner maschenartige Wabenwerke, umgeben von einem homogen erscheinenden Ring und andere Ringe mit homogenem, blaßem Cylinder oder einem von einem hellen Hof eingeschlossenen Kern im Zentrum. Außerdem finden sich halbmondartige Gebilde, die in ihrer Konkavität einen Kern umfassen, oder den Kern an der konvexen Oberfläche liegen haben, und schließlich unregelmäßige Bröckel mit oder ohne Kern. Alle diese Querschnitte werden, entsprechend dem Befunde an längsgetroffenen Bündeln, getrennt durch ziemlich lockeres Bindegewebe, das sich bisweilen scheidenartig um die Faserquerschnitte gruppiert, ohne aber irgendwo eine richtige Faserscheide zu bilden.

Außer dem faserigen Anteil der Geschwulst finden sich auch zellige Elemente in den dichteren Partien meist den Fasern beigesellt als mehr oder minder lange Spindeln mit großem bläschenförmigen Kern und körnigem Protoplasma, in den lockeren oberflächlichen Stellen isoliert und oft mit lang ausgezogenen Ausläufern. Mitosen sind an ihnen, ebenso wie an den Fasern äußerst selten. Die Zellen sind bisweilen kammartig an Blutgefäßlängsschnitten aufgereiht, meist mit ihren Längsachsen dicht aneinanderliegend.

Gegen die Oberfläche zu werden die Fasern immer spärlicher, die Bündel splittern sich büschelartig auf, so daß sich hier die einzelnen Fasern leichter isolieren und in ihrem Verlauf verfolgen lassen. Zwischen ihnen findet sich ein außerordentlich lockeres und unregelmäßiges Netzwerk, das aus dünnen, kaum tingierbaren Bindegewebsfasern besteht und in seinen Maschen stellenweise geronnene feinkörnige oder homogene, nicht färbbare Massen enthält. Außerdem liegen in ihm, ungleichmäßig verstreut, polymorphe Zellen, oft mit langen Ausläufern, teils mit unregelmäßigem chromatinreichen, teils mit bläschenförmigem Kern. Stellenweise sind diese lockeren Partien durchsetzt von ausgetretenen roten Blutkörperchen. Innerhalb der die Oberfläche bildenden nekrotischen Massen liegen hier und da unregelmäßig bröcklige, kalkige Einlage-

rungen. — Im Tumorgewebe selbst sind nur ganz vereinzelt elastische Fasern nachzuweisen; diese verlaufen stark geschlängelt zwischen den Fasern: im übrigen finden sie sich nur an den größeren Gefäßen der Geschwulst.

3. Rhabdomyoma malignum des Vas deferens und der Tunica vaginalis.[1])

Aus der Krankengeschichte wurden seinerzeit folgende Daten von Herrn Geheimrat Bostroem zusammengestellt:

Bei einem 19 Jahre alten Schmiedegesellen entwickelte sich im August 1897 ohne bekannte Ursache eine Anschwellung des linken Hodens, die nicht schmerzhaft war und ihn an der gewohnten Arbeit nicht hinderte. Während die Vergrößerung des Hodens anfangs langsam vor sich ging, machte sich um die Weihnachtszeit ein schnelleres Wachstum bemerkbar. im übrigen fühlte sich der Patient stets völlig wohl, hatte insbesondere keinen Husten. Der Vater des Pat. war an Asthma gestorben, die Mutter lebt, die drei Geschwister sind gesund.

Bei der am 26. Januar 1898 erfolgten Aufnahme in die chirurgische Klinik fand sich die linke Skrotalhälfte stark vergrößert, sehr prall, im ganzen von ovoider Gestalt und der Größe einer kräftigen Männerfaust. Die Geschwulst ließ sich am Leistenring abgrenzen, daselbst fühlte man nur den leicht aber deutlich verdickten Samenstrang. Die Haut über dem Tumor der linken Skrotalhälfte war überall normal; sie erschien gespannt und etwas verdünnt. Am unteren Pol der Anschwellung war ausgesprochene Fluktuation wahrzunehmen. Bei tieferem Eindrücken fühlte man durch die Flüssigkeitsschicht hindurch einen resistenten Körper — den bedeutend vergrößerten, an der Oberfläche nicht ganz glatten, nicht druckempfindlichen Hoden. In beiden Iliacalregionen, besonders aber in der rechten, ließen sich bis apfelgroße, derbe Tumoren konstatieren, weshalb ein maligner Tumor des linken Hodens und eine mäßige Hydrocele angenommen wurde.

Am 2. Februar 1898 wurde der leicht höckerige, mannesfaustgroße Tumor nach Entleerung der Hydrocele, die eine hämorrhagische Flüssigkeit enthielt, exstirpiert. Die Geschwulstbildung soll sich am Leistenring begrenzt haben. Der Wundverlauf war ein völlig glatter, so daß der Pat. bei bestem Wohlbefinden bereits am 14. Februar mit gut verklebten Wundrändern nach Hause entlassen werden konnte. Die Geschwulstknoten in beiden Regiones iliacae, welche als bereits bestehende Metastasen gedeutet werden mußten, bestanden allerdings noch, hatten aber während des Auf-

[1]) dieser Fall ist von Wilms in seinen Mischgeschwülsten, Heft II, S. 163, kurz erwähnt worden.

haltes in der Klinik sich nicht vergrößert. Allein bereits Ende April stellte sich Pat. mit sehr ausgedehnten Geschwulstbildungen im Unterleibe vor und ist dann auch nach einiger Zeit zu Hause gestorben.

Die exstirpierte Geschwulst hat ungefähr die Gestalt eines vergrößerten Hodens, an dessen oberem Pol an der hinteren Seite der Samenstrang abgeht. Hoden und Samenstrang sind, wie es scheint, in toto von der Geschwulstmasse eingenommen. Vorn ist die stark verdickte Scheidenhaut mittels eines Längsschnittes eröffnet. In der unteren Tasche findet sich noch etwas hämorrhagisch gefärbte Flüssigkeit. Die Innenfläche des Scheidenhautsackes ist glatt, teils sehnig glänzend, teils in geringer Ausdehnung frisch hämorrhagisch infiltriert, und am oberen Umfang in diffuser Weise fein und dicht gelblich-bräunlich pigmentiert. An der oberen Umschlagstelle findet sich eine flache, teils gelblich-bräunlich pigmentierte, teils hämorrhagisch infiltrierte, in dünnen Schichten ablösbare membranöse Auflagerung. Der Scheidenhautsack hat eine Länge von 8 cm und eine Breite von 4 cm. Von hinten her wölbt sich die Geschwulst in Form mehrfacher, verschieden großer Höcker in den Scheidenhautsack hinein. Am oberen Umfang der in den Scheidenhautsack sich vorwölbenden Geschwulst ist die Oberfläche derselben in der ganzen Breite von 4 cm und etwa der gleichen Höhe in eigentümlichen, plumpen, ziemlich gleichmäßig breiten, untereinander zusammenhängenden Windungen angeordnet, den Windungen des Großhirns vergleichbar und, wie es scheint, den durch die Geschwulst infiltrierten Nebenhodenkanälen entsprechend. Nach innen und unten, ungefähr in der Mitte des Scheidenhautsackes wölbt sich in denselben ein ovoider Körper von 3½ cm Länge und 2½ cm Breite, flach halbkugelig, mit völlig glatter Oberfläche hervor, über dem die Scheidenhaut prall gespannt ist. Der Körper hat eine derbe, feste Konsistenz und entspricht der Form und Größe nach ungefähr der Hodenoberfläche. Das untere Ende dieses Körpers ist 2 cm von der unteren Umschlagstelle der Scheidenhaut entfernt, und in diesem Bereich ist die Oberfläche der sich in den Scheidenhautsack vorwölbenden Geschwulst völlig glatt, ebenso wie die seitlich von dem ovoiden Körper gelegene Geschwulstoberfläche.

Die ganze Geschwulst hat ein Gewicht von 648 g; sie ist 10 cm lang, 8 cm breit und 7—8 cm dick. Vom oberen Pol der Geschwulst geht ein 6 cm langer und bis 2 cm im Durchmesser haltender, runder, etwas unregelmäßig dicker, leicht knolliger Strang ab, der sich derb anfühlt, in einer lockeren bindegewebigen membranösen Hülle liegt und mit einem Schrägschnitt endigt, der vollkommen solide erscheint und aus einem derben, graugelblich gefärbten Geschwulstgewebe besteht. Es ist kein Zweifel, daß es sich um den von der Geschwulst infiltrierten Samenstrang handelt. Von einem solchen sind Reste nicht nachweisbar; ebenso sind die Samenstranggefäße an diesem Strang nicht erkennbar. An dem Strang hängen noch mehrere verschieden große knollige Knoten, die mehrfach durch dünnere Stränge miteinander verbunden sind.

Auf einem Längsschnitt ungefähr durch die Mitte der Geschwulst hat der im ganzen recht derbe Tumor eine gelblich grauweiße bis graurote Farbe und einen ausgesprochen feuchten Glanz. Das Geschwulstgefüge ist kein gleichmäßiges, vielmehr ist das Geschwulstgewebe, entsprechend der derben Konsistenz, von reichlichen streifig angeordneten Zügen durchsetzt, die sich vielfach kreuzen und zu durchflechten scheinen. Eine ausgesprochen alveoläre Struktur ist jedoch nicht vorhanden, da keine weicheren Geschwulstmassen zwischen den streifigen Gewebszügen eingelagert sind.

Es macht zunächst den Eindruck, als wenn die Substanz des Hodens in toto in dem Geschwulstgewebe untergegangen ist, die Geschwulst von dem Hoden ausgeht. Jedoch zeigt ein mehr seitlich angelegter Längsschnitt, der durch den ovoiden, in den Scheidenhautsack vorspringenden Körper geht, daß dieser letztere tatsächlich dem zum allergrößten Teil erhaltenen Hoden entspricht. Derselbe ist 4 cm lang, fast 3 cm breit, springt mit der einen Längsseite fast ganz in den Scheidenhautsack vor, ist dagegen auf der entgegengesetzten Seite sowie an beiden Polen von Tumorgewebe umgeben, welches sich aber oben und seitlich völlig scharf an der Tunica propria testis abgrenzt, am unteren Pol des Hodens diese jedoch durchbrochen zu haben und auf die Substanz des Hodens übergegangen zu sein scheint. Das Gewebe des Hodens ist äußerst blaßgelblich, stellenweis gelblichbräunlich gefärbt und von zäher, mäßig derber Konsistenz. Auf dem letzteren Durchschnitt zeigt das Geschwulstgewebe das gleiche Aussehen wie auf dem ersten Längsschnitt in der Mitte. Das gleiche gilt für alle anderen gemachten Einschnitte. Nur auf dem Durchschnitt, auf welchem der Hoden getroffen ist, findet sich am unteren Pol der Geschwulst eine kirschkerngroße, trüb gelb gefärbte nekrotische Partie mit hämorrhagischer Zone.

Das Geschwulstgewebe des Samenstrangs erscheint auf dem Durchschnitt etwas weicher und weniger faserig, ziemlich gleichmäßig rötlich gefärbt, mit dem gleichen feuchten Glanz.

Die von Herrn Geheimrat Bostroem seinerzeit ausgeführte mikroskopische Untersuchung des frischen Geschwulstgewebes ergab, daß dasselbe aus äußerst polymorphen Zellen besteht, doch herrschen kürzere und längere spindelförmige und bandartige Zellen vor, unter denen sich besonders einige durch bedeutende Länge, ungleichmäßige Dicke und ausgesprochene Querstreifung auszeichnen. Die Querstreifung ist teils auf die ganze Breite der Fasern ausgedehnt, teils auf die Ränder beschränkt, im Zentrum eine durchsichtige stäbchenförmige, z. T. varikös angeschwollene Masse enthaltend, die sich bei Untersuchung in Jod-Jodkalium als Glykogen erweist. Überhaupt sind die Zellen der Geschwulst äußerst glykogenreich. Zwischen den

genannten Zellen finden sich nicht sehr reichliche Rundzellen von ziemlich bedeutender Größe mit großem bläschenförmigen Kern und sehr spärliche Zellen kleineren Kalibers vom Charakter undifferenzierter Zellen.

Stücke der Geschwulst wurden in Sublimat-Eisessig, Zenkerscher Flüssigkeit, Formol und absolutem Alkohol, sowie Formol fixiert und in Alkohol konserviert. Die Stücke wurden teils in Paraffin, teils in Celloidin eingebettet.

In den Schnitten, die quer zur größten Längsausdehnung des Tumors angelegt wurden, zeigt sich als äußere Begrenzung eine kapselartige, bald dickere, bald dünnere Lage parallel faserigen, ziemlich kernarmen Bindegewebes mit mäßig zahlreichen elastischen Fasern und reichlichen, oft stark dilatierten Blutgefäßen, offenbar die intakte Tunica vaginalis communis. Die letzteren liegen stellenweise so dicht beieinander, daß ein fast kavernöser Aufbau daraus resultiert. An diese Zone, die offenbar der Außenfläche der Scheidenhaut entspricht, reicht das Geschwulstgewebe dicht heran, an einigen Stellen scheint sogar ein Durchbruch erfolgt zu sein. In den oberflächlichen Schichten des Tumors sieht man ein Gefüge kernarmen Bindegewebes mit meist parallel zur Oberfläche gerichtetem Faserverlauf, in dessen schmalen Spalten bei schwacher Vergrößerung dicht gedrängte, ziemlich große, chromatinreiche Kerne erscheinen. Weiter in der Tiefe werden die Spalten immer breiter, das Zwischengewebe dagegen schmäler, während die in den Spalten befindlichen kernhaltigen Elemente etwas weiter auseinander zu rücken scheinen, so daß allmählich ein unregelmäßig alveoläres Gefüge zustande kommt. In den mittleren zentralen Partien überwiegen bedeutend die sozusagen parenchymatösen Anteile der Geschwulst über das bindegewebige Gerüst. Hier sieht man große runde oder unregelmäßig geformte Haufen von kernhaltigen Massen begrenzt und untereinander getrennt durch kernarmes faseriges Bindegewebe, in dessen Spalten wiederum schmale Züge dicht gedrängter Kerne liegen. Die ziemlich reichlichen Blutgefäße im Bindegewebe sind auffallend weit und zeigen vielfach stark kernhaltige Pfröpfe, die das Lumen mehr oder weniger ausfüllen. Zwischen den Kernen des Geschwulstparenchyms treten schon

bei schwacher Vergrößerung bei Färbung nach van Gieson verschieden intensiv gelbliche Flecken und Streifen hervor. Während in den meisten Haufen gar keine Anordnung zu entdecken ist, zeigen einzelne Herde ziemlich große runde gelbgefärbte Gebilde mit großem bläschenförmigen Kern, die getrennt werden voneinander durch viel dunklere kleinere Kerne in oft scheidenartiger Gruppierung. In anderen Haufen tritt eine streifige Anordnung der Kerne in die Erscheinung. Um einzelne Blutgefäße findet sich eine reichliche Ansammlung kleiner chromatinreicher Kerne vom Charakter der Lymphocytenkerne. An einigen Stellen der Geschwulst haben dicht unter der Oberfläche mehr oder weniger ausgedehnte Blutungen stattgefunden; im Zentrum ist hier und da eine herdweise Nekrose des Geschwulstgewebes zu konstatieren.

Bei starker Vergrößerung erweisen sich die kernhaltigen Massen in den Spalten des Bindegewebes zum Teil als außerordentlich dicht gedrängte Zellen von verschiedener Form und Größe. Es überwiegen an Zahl spindelige Zellen mit ziemlich lang ausgezogenen Fortsätzen; daneben sind aber auch rundliche und ovale Zellformen vorhanden, deren Kerne ebenso wie die der Spindelzellen relativ groß und ziemlich chromatinreich sind und meist zackige Konturen zeigen. In der Regel ist es schwer, die einzelnen Zellen auseinander zu halten, da sie äußerst dicht liegen. Zum größeren Teil finden sich bandartige Gebilde mit dicht in der Längsrichtung aneinandergereihten Kernen und nur sehr spärlichem Protoplasma zwischen diesen. Zuweilen füllt ein derartiger Streifen gerade eine Spalte des Bindegewebes aus; häufiger finden sich neben ihm eine Anzahl Zellen. Die Kerne der bandartigen Gebilde gleichen in Form und Größe durchaus denen der Zellen. Ganz selten sieht man in den schmalen Bindegewebsspalten kurz getroffene kernlose Abschnitte von Fasern, die sich nach van Gieson ziemlich intensiv gelb färben und aus feinsten längsverlaufenden Fibrillen sich zusammensetzen.

In den größeren Komplexen von Tumorparenchym finden wir wieder dieselben Elemente; hier treten aber die einzelnen Formen infolge lockerer Lage und — wenigstens stellenweise — weniger geschlängelten Verlaufes deutlicher hervor. Bei Be-

trachtung mit starker Vergrößerung fällt zunächst auf, daß diese Partien kreuz und quer durchzogen werden von meist sehr feinen Bindegewebsfibrillen, deren Kerne sich durch ihren größeren Chromatinreichtum und meist auch durch ihre geringere Größe leicht von denen der eigentlichen Geschwulstelemente unterscheiden lassen. Die letzteren bestehen aus Zellen verschiedener Form und sehr polymorphen Fasern, die nur das Gemeinsame haben, daß sie sich alle in ihren kernlosen Teilen nach van Gieson mehr oder weniger intensiv gelb färben. Die Zellen entsprechen in ihrer Form durchaus denen in den schmalen oberflächlichen Bindegewebsspalten. Ihr Protoplasma ist meist körnig und zeigt öfters um den Kern Vacuolen. Eine Querstreifung habe ich auch bei Zellen mit langausgezogenen Ausläufern niemals beobachtet; zuweilen ist bei diesen eine feine Längsstreifung an den Fortsätzen zu sehen. — Die Fasern sind nur selten auf größere Strecken längsgetroffen. Ihr Kaliber ist außerordentlich verschieden. Neben ganz dünnen mit langovalen Kernen finden sich außerordentlich breite, oft mit mehreren Kernen nebeneinander. Die dünnen Fasern zeigen meist eine gleichmäßig fibrilläre Struktur, häufig mit deutlicher Querstreifung durch die ganze Breite der Faser. Ihr langovaler Kern besitzt deutliche Kernmembran, die das lichte Innere mit meist mehreren Chromatinbröckeln umschließt. Bisweilen sieht man in den Fasern mehrere Kerne dicht hintereinander gereiht. Etwas breitere Fasern zeigen häufig einen zentralen röhrenförmigen Kanal von gleichmäßiger Breite, in den die Kerne eingelagert sind. An diesen Hohlfasern sieht man öfters sowohl bei Längs- als bei Querschnitt eine deutliche Querstreifung der die Röhre umgebenden Fasersubstanz.

Wieder andere Fasern zeigen dicke Anschwellungen, in denen die fibrilläre Struktur einem Wabenwerk von größeren und kleineren Hohlräumen Platz macht. Zwischen diesen Vacuolen liegt dann meist der unregelmäßig zackig konturierte Kern. In anderen Anschwellungen findet sich ein Knäuel von Fibrillen, die den Längsfibrillen der Fasern von gewöhnlichem Kaliber zu entsprechen scheinen. Auf Querschnitten durch vacuolisierte Anschwellungen liegen öfters mehrere Kerne neben-

einander. Auch an diesen Fasern sieht man nicht selten deutliche Querstreifung, manchmal sogar in den zwischen den Vacuolen liegenden Bälkchen. — Während diese Anschwellungen an dünnen Fasern häufig zu beobachten sind, kommen selten auch Fasern vor, die in ganzer Länge — jedenfalls soweit sie im Schnitt getroffen sind — ein den Anschwellungen entsprechendes Kaliber aufweisen. In ihnen findet sich ebenfalls um die meist hintereinander gereihten Kerne eine wabig vacuoläre Struktur, die sich auch in den kernlosen Teil der Faser weiter verfolgen läßt. Auch an diesen kann man zuweilen eine Querstreifung der die Vacuolen begrenzenden Fasersubstanz nachweisen. Außer den zwischen den Vacuolen liegenden Kernen sieht man manchmal an Querschnitten auch peripherisch gestellte Kerne, die eine Vacuole sichelartig umfassen.

Als Querschnitte sehr dicker Fasern mit Vacuolen sah ich zunächst auch die schon bei schwacher Vergrößerung auffallenden, meist rundlichen Gebilde an, die, in großen Haufen zusammenliegend, getrennt durch fibrilläres kernreiches Bindegewebe, sich nach van Gieson intensiv gelb färbten. Da man aber in derartigen Haufen niemals längs- oder schräggetroffene dicke Fasern zwischen den Querschnitten antrifft, kam ich bald zu der Überzeugung, daß es sich hier um sog. „verbildete Muskelzellen“ handelt. Die Gebilde erscheinen im Schnitt rund oder keulen- und birnförmig; zuweilen sieht man an zwei gegenüberliegenden Seiten je einen kurzen höckerartigen Ausläufer. Das Protoplasma ist in verschiedener Weise verteilt, entweder bildet es einen Ring an der Peripherie, während das Zentrum von einem die meist in der Mehrzahl vorhandenen Kerne haltenden Hohlraum eingenommen wird, oder es kommt eine Art von Sternform dadurch zustande, daß größere und kleinere Vacuolen an der Peripherie gruppiert sind und zwischen sich nur dünne Protoplasmabälkchen erkennen lassen, die mit dem die Zelle scheidenartig umgebenden Bindegewebe in Berührung treten. Häufig wird auch der ganze Zellkörper von blasenartigen Vacuolen eingenommen und die Kerne liegen unregelmäßig verteilt dazwischen. Ziemlich selten sieht man in dem meist homogenen Protoplasma stellenweise eine deutliche Querstreifung.

Mitotische Kernteilungen sind häufig zu konstatieren, und zwar sowohl in den Spindelzellen, als an Fasern mit einem Kern und an mehrkernigen, wo dann mitten in der säulenartigen Reihe der Kerne einer in Teilung begriffen ist. Dabei ist die Kernteilungsfigur meist von einem hellen Hofe umgeben. An verschiedenen Faserformen sind ferner eigentümliche Gebilde vorhanden, die an die vogelaugenartigen Einschlüsse in Krebszellen erinnern. In einer von homogener, nicht färbbarer Masse eingenommenen Vacuole liegen ein oder mehrere glatt konturierte Chromatinbröckel, während sich der Kern halbmondartig um die Vacuole herumlagert. Diese Gebilde, ebenso wie die Mitosen, treten besonders deutlich bei Vorfärbung mit saurem Orceïn und nachträglicher Tinktion mit polychromem Methylenblau hervor, eine Methode, die auch die Querstreifung der Fasern außerordentlich schön veranschaulicht.

Bei Anwendung der Bestschen Methode bestätigt sich der schon an frischen Präparaten konstatierte ungemeine Reichtum der Geschwulst an Glykogen. Besonders klar tritt der Glykogengehalt schon bei schwacher Vergrößerung an den Quer- und Längsschnitten der großkalibrigen vacuolisierten Fasern, sowie an den „verbildeten" großen Zellen hervor. Hier finden sich die Vacuolen entweder ganz ausgefüllt von je einem leuchtend rot gefärbten Tropfen oder mehr oder weniger eingenommen von Konglomeraten kleiner Kügelchen. Zahlreiche Vacuolen erscheinen auch bei dieser Methode leer. Ebenso sieht man in den Fasern mit zentralem einheitlichen Hohlraum entweder segmentierte Glykogencylinder oder kleintropfige, verschieden dichte, oft nur ganz spärliche Massen. Sehr selten sind längere homogene Cylinder, wie sie an frischen Präparaten bei der Jodreaktion beobachtet wurden. Dieser Unterschied ist wohl mit Sicherheit auf den Effekt der Konservierung zurückzuführen.

Bei starker Vergrößerung ist dann ferner Glykogen in sehr feiner Verteilung in der Fasersubstanz auch von schmalen Bandfasern zu konstatieren. Ebenso ist in dem zelligen Anteil der Geschwulst Glykogen nachzuweisen, und zwar sowohl in vacuolisierten Spindelzellen als in den anderen Elementen, sowie extracellulär. Auch in den Geschwulstthromben größerer

und kleinerer Blutgefäße findet sich oft reichlich Glykogen. Dagegen gelang nicht der Nachweis in völlig nekrotischen Partien des Tumors und in den erhaltenen epithelialen Teilen von Hoden und Nebenhoden.

Über das numerische Verhältnis der einzelnen Tumorelemente zueinander lassen sich nur schwer Angaben machen. Das liegt hauptsächlich daran, daß die Zellen und einzelnen Faserarten in den großen Haufen außerordentlich dicht beieinander liegen, daß die Fasern meist vielfach sich umschlingen und daher nur auf kurze Strecken im Schnitte getroffen sind, und daß mit ihnen und um sie herum vereinzelte elastische Fasern, reichliche Bindegewebsfibrillen mit ihren Kernen und zahlreiche, oft Gefäßsprossen zeigende Kapillaren verlaufen. Im ganzen gewinnt man aber den Eindruck, als ob von den Zellen die Spindelformen, von den Fasern die Hohlfasern überwiegen. Die schönsten und längsten Längsschnitte von Fasern erhält man in den breiten bindegewebigen Massen, die die einzelnen Tumorhaufen voneinander abgrenzen; hier sieht man häufig völlig isolierte Fasern auf ziemlich lange Strecken längs getroffen in den Spalten liegend.

In dem Bindegewebe, das im allgemein breitfaserig und kernarm ist, treten vereinzelt lockere, anscheinend oedematöse, ziemlich scharf umschriebene Herde auf, in denen ganz feine Fibrillen wirr durcheinander liegen und zwischen sich eine feinkörnige blasse Zwischensubstanz zeigen. An anderen Stellen finden sich kleine Haufen gelblichen bis schwärzlichen Pigments. Mastzellen sind in geringer Anzahl namentlich in der Nachbarschaft von Gefäßen vorhanden.

Der Hoden zeigt mikroskopisch stärkere Veränderungen, als sein makroskopisches Verhalten vermuten ließ. Zunächst ist die Albuginea fast überall, selbst da, wo sie sich glatt in den Scheidenhautsack vorwölbt, von schmalen Zügen von Tumorgewebe infiltriert, das sich zwischen ihre straffen kernarmen Bindegewebsbalken eingelagert hat. Dann findet sich aber auch mitten zwischen den Hodenkanälchen hier und da Tumorgewebe entweder in ganz diffuser spärlicher Ausbreitung oder in Form umschriebener kleiner Herdchen. In diesen sind neben Rund- und Spindelzellen deutliche Fasern verschiedener

Struktur mit und ohne Querstreifung nachweisbar. Die Hodenkanälchen selbst scheinen völlig intakt geblieben zu sein; das Zwischengewebe ist stellenweise stark oedematös. In der Umgebung des Hodens finden sich außerordentlich zahlreich die Nervenscheiden und andere Lymphräume und Lymphgefäße vollgepfropft mit Tumormassen, so daß sich das herdweise Auftreten von Tumorgewebe im Hoden wohl auf eine Verschleppung durch den Lymphstrom erklären läßt. In der Nachbarschaft vom oberen Pol des Hodens liegt ein größerer Geschwulstknollen, in dem die faserigen Bestandteile fast völlig allein vertreten und anscheinend in ihrer Entwickelung am weitesten vorgeschritten sind.

Der Nebenhoden ist völlig von der Geschwulst durchwuchert; seine Kanälchen sind weit auseinander gedrängt, ohne selbst aber irgendwie angegriffen zu sein. Jedenfalls zeigen die vorhandenen Nebenhodenkanälchen keinerlei Veränderung; ob aber nicht eine Anzahl völlig zugrunde gegangen ist, muß dahingestellt bleiben. Gerade im Bereiche des Nebenhodens sind auffallend reichliche Hohlfasern mit schöner Querstreifung des faserigen Saums vorhanden. — Auf Querschnitten durch den Samenstrang ist vom Vas deferens auch mikroskopisch nirgends eine Spur zu entdecken. Die Blutgefäße, Nerven und Faserbündel des M. cremaster sind in verschiedener Weise von der Geschwulstwucherung attackiert. In den großen Blutgefäßen finden sich auch hier Geschwulstthromben bisweilen eigenartig zwiebelartig geschichtet, mit Fasern, die nur sehr selten eine Querstreifung zeigen. In die Scheiden einzelner Nervenstränge sowie in größere Lymphgefäße ist ferner der Tumor eingedrungen.

Die quergestreifte Cremastermuskulatur ist fast überall durch lockeres Bindegewebe völlig von der Geschwulst getrennt, nur an einer Stelle ist ein Einwuchern derselben in die Interstitien der Faserbündel zu beobachten. Die Muskelfasern selbst zeigen auch an dieser Stelle keinerlei Veränderung.

II.

Um mit Wilms die beschriebenen Geschwülste in eine Gruppe zusammenfassen zu dürfen, müssen wir feststellen, daß einerseits heterotope mesodermale Neubildungen vorliegen und daß andererseits die Keimverlagerung in allen drei Fällen aus derselben Körperregion im embryonalen Leben erfolgt sein muß.

Im ersten Falle handelt es sich um eine mehrfach beschriebene Geschwulstform, dem „traubigen Sarkom der kindlichen Scheide", für das der Beweis der Heterotopie seiner Elemente von verschiedenen Seiten (Wilms, Sweet, Kehrer[3] u. a.) bereits erbracht worden ist. Das von reichlichen Blutgefäßen durchzogene Geschwulstgewebe setzt sich zusammen aus einer myxomatösen, Mucinreaktion gebenden Grundsubstanz in der äußerst polymorphe Zellen von dem Charakter der Rund-, Stern- und Spindelzellen eingelagert sind. Aus diesem nach Wilms primär wuchernden Keimgewebe haben sich verschiedene Elemente herausdifferenziert. „Ein Teil der Spindelzellen wird zur Anlage des Stützgerüstes der Geschwulst verwertet, ein Teil entwickelt sich zur glatten Muskulatur, die in Zügen durch die Neubildung hindurchzieht. Große spindelige Zellen endlich werden zu bandartigen Fasern und schon an ihrer Form erkennt man die quergestreifte Muskelfaser, wenn auch die Querstreifung oft noch nicht oder nur mangelhaft ausgebildet ist" (Wilms). Besonders die quergestreiften Muskelfasern bekunden durch ihren ausschließlich embryonalen Typus, daß wir es hier mit Gewebsformen zu tun haben, die nur einem unfertigen Keimgewebe, nicht aber etwa fertigen Organbestandteilen durch Wucherung und Entdifferenzierung entstammen können, wie das Beneke[14] überzeugend an anderer Stelle auseinander gesetzt hat. Der Befund dieser unfertigen, rein mesodermalen Gewebsformationen berechtigt uns, diesen ersten Fall ohne weiteres den jüngst von E. Kehrer[3] zusammengestellten Mischtumoren der Vagina anzureihen, deren Sonderstellung, wie Kehrer ausdrücklich betont, auf dem Gehalt an heterologen, vorzugsweise im embryonalen oder jugendlichen Stadium angetroffenen Geweben, nicht aber auf ihrer traubenförmigen Gestalt beruht. Da die Literatur dieser Misch-

tumoren erst in letzter Zeit eine ausführliche Bearbeitung durch E. Kehrer gefunden hat, ist es überflüssig, hier näher auf die einzelnen Fälle, die publiziert worden sind, einzugehen. Nur einen Punkt, das Wachstum dieser Tumoren betreffend, möchte ich hier erörtern.

Wie schon erwähnt, sieht E. Kehrer in der traubenförmigen Gestalt der meisten beschriebenen Mischtumoren der Scheide und der Cervix nicht das Charakteristikum für diese Geschwülste, worin wir ihm vollkommen beistimmen müssen. Immerhin bleibt der Wachstumsmodus eigenartig und bedarf einer Erklärung. Für Kehrer reicht der Erklärungsversuch von Gessner[4] nicht aus, daß die Vorbedingung der Traubenform' in dem „leicht dehnungsfähigen Schlauch der Scheide" zu suchen ist, da die traubige Gestalt häufig erst eine Erscheinung des späteren Alters der Geschwulst ist. Kehrer glaubt daher die in den verschiedenen Bezirken ungleichen Wachstumsverhältnisse der einzelnen Gewebe und der neugebildeten Gefäße, die Prävalenz weicher oder derber Gewebe und die durch Gefäßabknickungen und Verlagerungen entstandenen Stauungsverhältnisse zur Erklärung der Traubenform mit heranziehen zu müssen. Mir scheint, daß diese letzteren Momente zu sehr von der fertigen Gestalt der Geschwulst abstrahiert worden sind und die Verhältnisse bei Beginn der Geschwulstwucherung eine zu geringe Berücksichtigung erfahren haben; denn von vornherein können wir nicht ungleiche Wachstumsbedingungen und differente Gefäßversorgung in den einzelnen Teilen des zu wuchern beginnenden Keimes annehmen.

Den Ausgangspunkt der Neubildung verlegt Kehrer mit den übrigen Autoren in die subepitheliale Schicht der Scheide. Gerade wenn wir mit Kolisko[5] und Veit[6] annehmen, daß die Traubenform erst im späteren Wachstum der Geschwulst zustande kommt, scheint mir diese Form primär einzig und allein durch ihren Ausgangspunkt dicht unterhalb der inneren Auskleidung eines präformierten dehnungsfähigen Hohlraums bedingt zu sein. Die Wucherung findet zunächst in der Richtung des geringsten Widerstandes statt, also gegen das Lumen des präformierten Hohlraums hin. Es geht daraus ein einzelner

mehr oder weniger breitbasig der Innenfläche aufsitzender polypöser Tumor hervor. Solche einfachen Geschwülste mit glatter Oberfläche als Anfangsstadien später sehr viel komplizierter gebauter polypöser Gebilde finden wir auch in andern präformierten Hohlorganen des Körpers, namentlich im ganzen Magendarmtraktus. Die einfache Form der Geschwulst bleibt so lange erhalten, bis durch fortgesetzte Schädigungen an einzelnen Stellen der Oberfläche hier loci minoris resistentiae auftreten, wo dann die durch die Oberflächenspannung bisher in Schach gehaltenen Tumorelemente ihre Wucherung nunmehr über die ursprüngliche Oberfläche hinaus fortsetzen können, ein Wachstumsmodus, wie er in ähnlicher Weise von Juliusberg[7] für die spitzen Condylome unter Weigerts Leitung nachgewiesen ist.

Da nun aber sämtliche Scheiden- und Cervixpolypen so ziemlich den gleichen Schädigungen ihrer Oberfläche ausgesetzt sind, die wenigsten aber im Laufe der Zeit zu traubenförmigen Gebilden heranwachsen, kommt als weiteres Moment für die exquisit traubigen Mischtumoren der Scheide hinzu, daß dem embryonalen Keimgewebe, dem Hauptbestandteil dieser Geschwülste, eine ungeheuere Wucherungsfähigkeit innewohnt. Liegt derartiges Keimgewebe, wie in den meisten Fällen und auch in unserem, an der Peripherie, also unter der Oberfläche der Geschwulst, so wird es, seiner ihm innewohnenden Wucherungstendenz folgend, stets weiter in der Richtung des geringsten Widerstandes, mithin durch die geschädigten Stellen der Oberfläche weiter wuchern, und es resultiert schließlich daraus das sogen. traubenförmige Sarkom. Wenn dagegen mehr differenzierte Gewebe die Peripherie der Geschwulst bilden, deren Wucherungsfähigkeit indirekt proportional der Höhe ihrer Differenzierung abgenommen hat, so kommen auch im weiteren Wachstum der Geschwulst einfachere Formen zustande, wie das der von E. Kehrer beschriebene Fall illustriert.

Ich kann es daher auch nicht, wie Kehrer, als Charakteristikum für die vaginalen Mischtumoren bezeichnen, daß an der Basis der Tumoren vorzugsweise das Gewebe gelagert ist, welches als embryonales Keimgewebe anzusehen ist, durch dessen spezifische Differenzierung und Zunahme in peripherischer

Richtung das Wachstum der Geschwülste zustande kommt. Für die einfacheren Formen mag es stimmen, daß die Basis das eigentliche Geschwulstzentrum ist, daß von dem hier wuchernden Keimgewebe die aus ihm heraus differenzierten Elemente gegen die Peripherie vorgeschoben werden. In unserem exquisit traubenförmigen Fall aber lag, wie auch in anderen Fällen von den Autoren hervorgehoben wurde, das eigentliche Keimgewebe an der Peripherie dicht unter der Oberfläche, während die Stiele und die Basis aus mehr differenzierten Bestandteilen sich zusammensetzten. Derartige Lageverhältnisse ließen sich auch zur Erklärung der mehrfach beobachteten Befunde heranziehen, daß in den nach Abtragung der polypösen Gebilde auftretenden Recidiven die differenzierten Elemente gegenüber dem Keimgewebe zugenommen zu haben schienen, da ja die Recidive von der Basis ausgegangen sein müssen.

In einem Punkte scheint das Wachstum unserer Geschwulst von dem der bisher publizierten Fälle abzuweichen. Wilms gibt an, daß bei vorgeschrittenen Fällen die Ligamente des Uterus, das kleine Becken von dem Tumor infiltriert, der Raum zwischen Blase und Scheide mit knolligen Geschwülsten ausgefüllt wird, daß aber der Uterus gewöhnlich völlig erhalten auf dem Tumor sitzend nachweisbar ist. Auch nach Kehrer findet die Ausbreitung der Geschwulst entsprechend der häufigen Lokalisation an der vorderen Vaginalwand vor allen Dingen im Septum vesico-vaginale und paravesicalen Bindegewebe statt, während die Parametrien erst später ergriffen werden und nur selten ein Vaginaltumor sekundär die Cervix inficiert. Bei der makroskopischen Beschreibung des durch die Totalexstirpation gewonnenen Präparates ist in unserm Fall erwähnt, daß der 3 cm lange Uterus hinten oben der Geschwulst aufsaß, doch wurde es gleich als fraglich hingestellt, ob es sich wirklich dabei um den Uterus handelte. Die mikroskopische Untersuchung hat nun ergeben, daß tatsächlich der Uterus bis auf einzelne subseröse Reste der Fundusmuskulatur in der Geschwulst aufgegangen war. Vielleicht lagen die Verhältnisse ähnlich in anderen Fällen, da nach Wilms nicht immer scharf auf die Grenze der Geschwulst gegen den Uterus geachtet

worden ist. Übereinstimmend mit den übrigen Fällen war auch bei unserem Tumor das Septum rectovaginale und das Rectum selbst intakt geblieben.

Mit der Anreihung unseres ersten Falles an die Gruppe der Mischtumoren der kindlichen Vagina ist der Beweis für die Heterotopie seiner Elemente erbracht worden. Weit schwieriger ist dieser Nachweis in dem zweiten Falle. Hier liegt ein knolliger Tumor vor, der mit kurzem breiten Stiel der hinteren Harnblasenwand eines 23 jährigen Mädchens aufgesessen hatte. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine vorwiegend faserige Struktur der Geschwulst und als Komponenten polymorphe Zellen in den oberflächlichen oedematös durchtränkten Schichten, Spindelzellen verschiedener Länge, fibrilläres, z. T. recht kernarmes Bindegewebe, spärliche elastische Fasern und schließlich in außerordentlich großer Zahl Fasern, über deren Natur man zunächst nicht recht klar wurde. Diese letzteren waren in der Hauptsache in drei verschiedenen Formen vertreten: 1. als langgestreckte schmale Bänder, meist ein-, selten mehrkernig, nach den Enden zu spitz ausgezogen, mit feinen leicht gewellten Längsfibrillen in ihrem Innern; 2. als Fasern von sehr viel stärkerem Kaliber, mehr geschlängelt verlaufend, mit Anschwellung am Kern, um den ein Wabenwerk von spärlich Glykogen haltigen Vacuolen vorhanden war; 3. als röhrenartige Gebilde mit mehreren Kernen und feiner längsfibrillärer Streifung; in dem zentralen Hohlraum selten Glykogen nachweisbar. Die Kerne waren in allen drei Formen ausgesprochen bläschenförmig, im übrigen aber von verschiedener Größe und Form; längsovale Formen herrschten vor. Sämtliche Fasern färbten sich nach der van Gieson-Methode gelb in verschiedenen Nuancen.

Nach diesem mikroskopischen Befunde war es klar, daß die den Hauptanteil des Geschwulstgewebes bildenden Fasern nur glatte oder quergestreifte Muskelelemente sein konnten. War das erstere der Fall, so ließ sich die Geschwulstwucherung ohne weiteres von den Elementen der Blasenwand ableiten. Trotzdem es mir nicht gelungen ist, irgendwo eine deutliche Querstreifung an den Fasern nachzuweisen, möchte ich doch mit Bestimmtheit behaupten, daß unfertige quergestreifte Formen

vorliegen, die Geschwulst mithin als Rhabdomyom zu bezeichnen ist. Ich stütze mich dabei hauptsächlich auf den Befund der beiden letzten Faserformen, die bei glatten Muskelfasern meines Wissens nie beschrieben sind, auf den wenn auch spärlichen Glykogengehalt und auf den bläschenförmigen Charakter der Kerne sämtlicher Fasern, der mit der Stäbchenform der glatten Muskelkerne nichts gemein hat. Außerdem ist für den Mangel der Querstreifung wohl die ungeeignete Konservierung des Tumors in Brennspiritus in Betracht zu ziehen.

Von Rhabdomyomen der Harnblase sind nach der Zusammenstellung von Hüsler[8] erst vier Fälle bekannt. Der Fall von Livio Vincenti[9] betraf einen 13 jährigen Knaben, bei dessen Sektion sich im unteren Drittel der Blase polypenförmige Tumoren mit langem Stiel vorfanden; mikroskopisch war der größte Teil der Neubildung aufgebaut von Muskelfasern, die teils eine Längs-, teils auch eine deutliche Querstreifung zeigten. Diese Fasern hatten verschiedene Formen, bald waren sie bandförmig mit vielen Kernen, bald verliefen sie wellig oder geknickt. An vielen Orten besaßen sie den ausgesprochenen Typus einer quergestreiften embryonalen Faser (nach Hüsler).

Einen weiteren Fall bei einem 22 jährigen Mädchen beschrieb M. Pavone[10]. Der durch Operation gewonnene Tumor setzte sich zusammen aus quergestreiften Muskelfasern, die meist dünn waren und in Bündeln oder einzeln im Bindegewebe verteilt waren. Zum Teil zeigte sich deutliche Querstreifung, andere Fasern dagegen sahen homogen aus. An einzelnen Stellen der Geschwulst fanden sich Häufchen von Rund- und Spindelzellen vor.

Cattani[11] fand bei einem 12 jährigen Knaben an der linken hinteren Seite des Orificium int. urethrae einige ovale Geschwulstknoten von harter, elastischer Konsistenz; ferner einen Tumor von Männerfaustgröße an der hinteren linken seitlichen Wand der Blase und daneben noch viele kleine polypöse Gebilde. Im ganzen machte der Tumor den Eindruck eines traubenförmigen Gebildes. Mikroskopisch besaß die Geschwulst ein myxomatöses Stroma mit zahlreichen eingelagerten, deutlich quergestreiften, in verschiedenen Stadien

der Entwicklung stehenden Muskelzellen, die vereint zu parallelen Faszikeln oder strahlenförmig oder isoliert nach allen Richtungen verliefen.

Der vierte Fall ist von Hüsler selbst bei einem 7 jährigen Knaben beobachtet worden. Am rechten Umfange des Blasenhalses saß ein traubenförmiger papillärer Tumor mit vielen gestielten blasigen Exkreszenzen. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies sich das Tumorgewebe in den peripherischen Partien dichter, kernreicher, teils von grob-, teils von feinfaserigem Bau, dagegen in den zentralen Partien viel lockerer, kernarmer und von zartem netzförmigen Bau. Die verschiedensten Formen von Muskelzellen und -fasern in allen Stadien gaben dem Tumor das charakteristische Aussehen. Querstreifung wurde an diesen Elementen außerordentlich oft nachgewiesen. Neben den muskulären Bestandteilen trat der bindegewebige Anteil zurück.

Ähneln die beiden letztgenannten Fälle sehr in ihrem makroskopischen wie mikroskopischen Verhalten den sogen. traubenförmigen Sarkomen der kindlichen Scheide, so hat der Fall von Pavone, soweit man das dem kurzen Referate entnehmen kann, mancherlei Berührungspunkte mit dem unseren, worauf ich noch später zurückkommen werde.

Den Befund von quergestreiften Muskelelementen in Tumoren erklären die Autoren der erwähnten Fälle verschieden. Vincenti kommt zu dem Ergebnis, daß ein Teil derselben direkt aus glatten Muskelfasern hervorgeht, während ein anderer Teil, durch gewisse Eigentümlichkeiten von den ersteren verschieden, durch Metaplasie aus dem Bindegewebe seinen Ursprung nimmt. Die Metaplasie aus glatten Muskelfasern stützt sich auf die Beobachtung, daß die hyperplastische Muskulatur der Blasenwand auch außerhalb der papillären Neubildung Übergänge der glatten Spindelzellen zu quergestreiften Muskelzellen erkennen ließ. Während Pavone sich nicht über die Genese ausspricht, nimmt Cattani eine Metaplasie von Bindegewebszellen zu Muskelelementen an. Im Gegensatz hierzu faßt Hüsler seine Betrachtungen über die Entstehung dahin zusammen, daß „eine embryonale Anlage, eine Keimversprengung, für die Blasentumoren im Kindesalter immerhin noch das Plausibelste ist“.

In unserem Falle wurde der kurze breite Stiel, mit dem der Tumor der Blasenwand aufsaß, von Bündeln glatter Muskelfasern gebildet, die durchaus den Charakter der Blasenmuskulatur besaßen und sich auch direkt in diese übergehend verfolgen ließen. Gegen die Geschwulst selbst ist die Muskulatur fast überall scharf abzugrenzen, nur an einer Stelle finden sich kleine Fascikel vorgeschoben und rings umgeben von den Tumorelementen. Aber weder diese kleinen Bündel noch die im Stiel befindlichen größeren lassen irgendwelche Wucherungserscheinungen erkennen, auch sind in ihrer Nachbarschaft keine Elemente vorhanden, die man als jugendliche Abkömmlinge der glatten Muskelfasern auffassen könnte. Es ließe sich nun ja aber annehmen, daß ursprünglich ein „Keim“ in ähnlicher Weise wie die kleinen vorgeschobenen Bündel in die Schicht zwischen Epithel und Muskulatur von dieser aus verlagert gewesen wäre und aus ihm die Geschwulstwucherung hervorging unter Metaplasie der glatten Fasern in quergestreifte. Für diese Annahme könnte man anführen, daß die mikroskopische Untersuchung des Tumors einen gewissen Stillstand der Wucherungsprozesse ergeben hat, da nirgends Mitosen oder anderweitige lebhafte Proliferationserscheinungen vorhanden sind, daß mithin über die Genese überhaupt nichts sicheres mehr auszusagen wäre. Man könnte ferner die erste Form der Fasern, die langgestreckten schmalen Bänder, als nicht „umdifferenzierte“ glatte Muskelfasern, die übrigen als unentwickelte quergestreifte auffassen und aus diesem Nebeneinander sich eine Vorstellung über die Genese im Sinne der metaplastischen Umwandlung bilden.

Gegen die letztere Annahme spricht vor allen Dingen die absolute Übereinstimmung der Kernmorphologie, die sich nicht nur auf sämtliche Faserformen, sondern auch auf die vorhandenen spindeligen Zellelemente erstreckt. Die allen gemeinsame Bläschenform der Kerne hebt sich außerordentlich scharf von der Stäbchenform der viel chromatinreicheren glatten Muskelkerne ab. Aber auch die erste Annahme von der vollendeten Metaplasie innerhalb eines Tumors, der aus einem von der Blasenmuskulatur vorgeschobenen Keime ausgegangen ist, kann bei Betrachtung der einzelnen Faserformen nicht aufrecht er-

halten werden. Wir können uns nicht vorstellen, daß bei Wucherung von fertigen glatten Muskelfasern durch Metaplasie plötzlich embryonale quergestreifte Formen, wie die im vorliegenden Falle zweifellos sind, auftreten, wir müßten denn annehmen, daß die glatten Fasern sich zunächst vollständig entdifferenzierten und dann aus den nunmehr indifferenten Abkömmlingen, die also embryonalem Keimgewebe entsprächen, die quergestreiften Formen sich herausdifferenzierten. Für einen solchen Vorgang haben wir aber keinerlei Anhaltspunkte in der Pathologie. Muß man schon zur Erklärung auf indifferentes Keimgewebe zurückgreifen, so liegt es viel näher anzunehmen, daß ursprünglich ein undifferenzierter Keim vorlag, aus dem die verschiedenen Formen embryonaler quergestreifter Muskulatur, Fasern wie Zellen, hervorgegangen sind.

Mit dieser Auffassung über die Entstehung aus indifferentem Keimgewebe gliedern wir die Geschwulst der Gruppe heterotoper Neubildungen der Harnblase an. Es bleibt nunmehr noch die Frage zu erörten, weshalb in diesem, wie in den erwähnten vier anderen Fällen von Rhabdomyom, sich aus dem supponierten embryonalen Keim nur Muskelgewebe, abgesehen von dem das Stützgewebe bildenden Bindegewebe, herausdifferenziert hat. Die komplizierten Mischgeschwülste der Harnblase gehören, wie Wilms hervorhebt, entschieden zu den Raritäten. Wilms führt im ganzen drei Fälle an, wenn ich von dem erwähnten Fall von Vincenti absehe. Ordonez[12] beschrieb einen Tumor mit Inseln aus bindegewebigem Knorpel; Shattock[13] beobachtete bei einem 55 jährigen Manne eine aus mehreren papillomartigen Auswüchsen sich zusammensetzende Geschwulst. Die mikroskopische Untersuchung ergab einen Aufbau aus wohlgebildetem Knorpel und Sarkomgewebe; letzteres bestand aus rundlichen und spindeligen Zellen; daneben war glatte Muskulatur und ein Zelltypus vorhanden, wie man ihn bei der Bildung von jungem Bindegewebe findet. Die ausführlichste Beschreibung einer komplizierten Mischgeschwulst der Harnblase gibt Beneke[14]. Sein Fall betraf einen 72 jährigen Mann, bei dessen Operation sich eine die Blase fast vollkommen ausfüllende harte Neubildung vorfand, deren Stiel etwa einen Finger breit vom linken Ureter

entfernt an der hinteren Wand saß. Der Patient ging acht Wochen nach der Operation kachektisch an einem Recidiv zugrunde. Der Tumor setzte sich zusammen aus einem Gewebesystem, „dessen Zusammengehörigkeit aus den metaplastischen Übergängen der einzelnen Teile klar genug hervorgeht, und das um so mehr als Abkömmling eines einzigen Gewebekeimes angesehen werden darf, als an allen peripherischen Teilen des Tumors eine abschließende Lage „embryonalen" Gewebes in größerer oder geringerer Ausdehnung nachgewiesen werden konnte". Die Geschwulst wurde von Beneke als Osteoid-Chondrosarkom bezeichnet; neben den übrigen heterotopen Gebilden fanden sich auch quergestreifte Muskelfasern in geringer Menge. — Den letzten hierher gehörigen Fall beobachtete Hüsler bei einem 1½ jährigen Knaben. Bei der Sektion fand man einen von der hinteren Blasenwand links im Trigonum ausgehenden gestielten voluminösen Tumor, von dem sich ein zapfenartiger Fortsatz bis in die Pars prostatica der Urethra herabdrängte. Mikroskopisch erwies sich die Geschwulst als Fibroma oedematosum myo-enchondromatosum. Neben spärlichem hyalinem Knorpel waren meist in Bündeln angeordnete glatte Muskelfasern mit stäbchenförmigen Kernen vorhanden.

In Anbetracht dessen, daß Beneke in seinem Falle nur selten quergestreifte Muskelfasern, Hüsler andrerseits Knorpel nur in geringer Menge vorfand, läßt sich nicht ausschließen, daß in den als reine Rhabdomyome bezeichneten Geschwülsten noch andere heterotope Elemente vorhanden waren, wegen ihrer geringen Beteiligung an dem Aufbau aber übersehen wurden. Wenn ich dies für meinen Fall auch nicht gerade für wahrscheinlich halte, da ich aus sehr zahlreichen Stellen der Geschwulst Präparate angefertigt und immer wieder auf andere Komponenten gefahndet habe, so können mir selbstverständlich, da ich keine Serien geschnitten habe, doch solche entgangen sein. Um aber die Rhabdomyome in eine Reihe mit den komplizierten Mischtumoren zu stellen, ist meines Erachtens der Nachweis weiterer heterotoper Elemente durchaus nicht notwendig, da wir ja auch in den kompliziertesten Mischgeschwülsten, den Embryomen, beim Malignewerden das Überwuchern eines Anteils gar nicht selten beobachten. In ana-

loger Weise können wir uns vorstellen, daß aus einem indifferenten Keime bei der Wucherung die Differenzierung nur in einer Richtung hin erfolgt.

Ähnlich liegen in bezug auf die Beteiligung der verschiedenen Gewebselemente an der Geschwulstwucherung die Verhältnisse in unserm dritten Fall. Es handelte sich um einen jungen Mann, der ¾ Jahr, nachdem er eine Geschwulstbildung an den linken Genitalien bemerkt hatte, an Metastasenbildung zugrunde ging. Die makroskopische Untersuchung des operativ entfernten Tumors ließ erkennen, daß die Neubildung nicht vom Hoden ausging, vielmehr vom Vas deferens und von den Scheidenhäuten aus den Nebenhoden durchwuchert und den Hoden anscheinend ganz intakt gelassen hatte. Die Tunica vaginalis propria war unversehrt und überzog die Innenfläche des durch einen mäßigen leicht hämorrhagischen Erguß dilatierten Scheidenhautsackes. In diesen wölbte sich von hinten und oben her, den Hoden nach unten vordrängend, die Geschwulst in Form mehrfacher verschieden großer Höcker vor. Außen war der Tumor, wie auch die mikroskopische Untersuchung bestätigte, von der Tunica vaginalis communis vollkommen eingeschlossen. Histologisch setzte er sich zusammen aus einem bald mehr, bald weniger stark entwickelten Gerüst von fibrillärem Bindegewebe, das einen ungeheuren Formenreichtum von quergestreiften Muskelelementen enthielt. Vom Nebenhoden waren nur noch spärliche Reste, vom Vas deferens überhaupt keine Spur mehr nachzuweisen; im Hoden selbst fanden sich hier und da kleine diffuse Infiltrationen und circumscripte Herde von Geschwulstgewebe, die offenbar durch Transport von Tumorzellen auf dem Lymphwege zustande gekommen waren. Seine große Malignität bekundete der Tumor mikroskopisch durch ungemein zahlreiche von Geschwulstpfropfen verschlossene Blut- und Lymphgefäße.

Der histologische Aufbau der Geschwulst erinnerte in seinem großen Reichtum an embryonalen quergestreiften Muskelzellen und -fasern sehr an das von Stoerk[15] beschriebene Rhabdomyom des Vas deferens. Diese Diagnose des Ausgangspunktes der Geschwulst stützt sich bei Stoerk auf die Angabe des 25 jährigen Patienten, daß er zuerst über dem

linken Hoden eine nußgroße Neubildung bemerkt habe, die erst langsam, später nach einem Trauma rapide anwuchs. Auf der Schnittfläche des Operationspräparates schienen Hoden und Nebenhoden in die Tumormasse aufgegangen zu sein, „ihre Reste ließen sich an einzelnen Abschnitten durch ein mehr körniges Gefüge der Schnittfläche vermuten“. Über das Verhalten des Tumors zu den Scheidenhäuten fehlen bei Stoerk nähere Angaben; doch waren bei der Operation „die Hüllen des Hodens der Reihe nach gespalten und der Tumor samt dem von demselben durchwachsenen Hoden und Nebenhoden ausgeschält“ worden. Mithin hat wohl auch diese Geschwulst mit Sicherheit innerhalb der Tunica vaginalis communis gelegen. Der Patient ging ein halbes Jahr nach dem ersten Bemerken der Neubildung an Metastasen kachektisch zugrunde. Stoerk faßt den mikroskopischen Befund in seinem Falle folgendermaßen zusammen: Es lag eine Neubildung vor, deren Elemente den verschiedenen Entwicklungsphasen des foetalen Muskels entsprechen; nebeneinander fanden sich kleine Spindelzellen, größere mit Längsstreifung, hohle Fasern und ausgebildete quergestreifte Muskelfasern. Die letzteren drei Formen unterlagen degenerativen Veränderungen im Sinne der Quellung. Vacuolisierung und fettigen Degeneration des Protoplasmas und des Zerfalles und Schwundes der Kerne. Analog dem physiologischen Verhalten zeigten die Zellen reichlichen Glykogengehalt.

Weitere hierher gehörige Fälle sind die älteren von Rokitansky[16], Neumann[17] und Arnold[18]. Bei Rokitansky handelte es sich um einen 18jährigen Burschen mit einem Tumor im Scheidenhautsacke des Hodens. Die Geschwulst war gelappt, gänseeigroß und stellte „eine an dem Hoden haftende, in der Albuginea so eingewebte Aftermasse dar, daß man jene immerhin noch recht wohl als eine den Hoden abgrenzende Schicht wahrnahm, umschlossen von der entsprechend erweiterten Tunica vaginalis propria“. Histologisch erwies sich die Geschwulst als zusammengesetzt aus embryonalen Muskelelementen. Über den Ausgangspunkt und das Verhalten der Tunica vaginalis communis ist nichts angegeben. — Neumann fand bei einem 3½jährigen Knaben ein etwa walnußgroßes Rhabdomyom

dem unteren Pole des Hodens aufsitzend. Äußerlich schienen Hoden und Geschwulst fest miteinander verschmolzen; auf dem Durchschnitte zeigte sich aber, daß die den Hoden ununterbrochen umgebende Albuginea eine scharfe Grenze gegen den Tumor bildete, während die Tunica vaginalis propria sich vom Hoden aus auf die Geschwulstoberfläche fortsetzte. Die Außenfläche des Tumors wurde von der Tunica vaginalis communis überkleidet. — Der Arnoldsche Fall betraf einen vierjährigen Knaben, bei dem ein birnförmiger Tumor mit zapfenförmigem Fortsatz in den rechten Vaginalkanal reichend gefunden wurde. An dem durch die Exstirpation erhaltenen Präparate ließ sich konstatieren, daß vom Hoden überhaupt keine Spur mehr vorhanden war, daß außer dem vollständig erhaltenen Kopf des Nebenhodens nur versprengte und von dem die Geschwulst zusammensetzenden Muskelgewebe umgebene Reste am hinteren Rande des Tumors aufzufinden waren, an welcher Stelle sich das Vas deferens eine Strecke weit verfolgen ließ, um dann in dem Geschwulstgewebe zu verschwinden. „Das Verhältnis des Tumors zur Tunica vaginalis propria ist derart, daß dieser in den Raum der letzteren von unten und vorn eingestülpt erscheint.“ Ob die Tunica vaginalis communis den Tumor an seiner ganzen Oberfläche oder nur zum Teil überzog, konnte nicht mehr festgestellt werden. — Der Fall von Nepveu[19], die von Ribbert[20] u. a. gehören nicht hierher, da bei ihnen die Rhabdomyome wohl sicher vom Hoden selbst ausgingen.

Das Lageverhältnis der am Hoden beobachteten Rhabdomyome zu den Scheidenhäuten ist von größter Wichtigkeit für die Entscheidung der Frage, ob die Tumoren von vorhandenen quergestreiften Muskelfasern des Organismus abzuleiten sind oder ob sie heterotope Neubildungen darstellen; Arnold hat zuerst an der Hand der Bramannschen Studien über den Descensus testiculorum und das Gubernaculum Hunteri des Menschen darauf hingewiesen, daß die extratesticulären Tumoren, sofern sie von der quergestreiften Muskulatur des Gubernaculum, also dem M. cremaster, ihren Ausgang nähmen, außerhalb der Tunica vaginalis communis gelegen sein müßten. Wie wir nun aber gesehen haben, war die Neubildung in den Fällen von Rokitansky und Arnold mit größter Wahrschein-

lichkeit, in den Fällen von Neumann, Stoerk und mir sogar mit völliger Sicherheit innerhalb der gemeinsamen Scheidenhaut entstanden, so daß ihre Ableitung von den vorhandenen quergestreiften Muskelfasern des Organismus nicht zulässig ist. In meinem Falle ließen sich zudem noch die Faserbündel des M. cremaster auf Querschnitten durch den Samenstrang dicht oberhalb des Nebenhodens nachweisen, sämtlich wohl erhalten. meist durch lockeres Bindegewebe von der dort die Tunica vaginalis communis total durchwuchernden Tumormasse getrennt, nur stellenweise von Tumorelementen infiltriert und etwas auseinandergrängt.

Ist demnach eine Entstehung der extratesticulären Rhabdomyome aus den Fasern des Musculus cremaster auszuschließen, so wäre denkbar, daß sie durch Metaplasie aus der sog. inneren Muskelhaut des Hodens hervorgingen, die nach Bramann nur von glatten Muskelfasern gebildet wird und an der Innenseite der Tunica vaginalis communis das Vas deferens bis zum Hoden herab begleitet. Eine derartige Metaplasie zieht Arnold für diese Fälle in Erwägung; doch betont er selbst ausdrücklich, daß er nirgends in seinem Tumor glatte Muskelfasern oder Übergangsformen solcher zu den quergestreiften Elementen gefunden habe. Ribbert, der früher einen analogen Erklärungsversuch für die Genese der Nierenrhabdomyome aufgestellt hat, betont neuerdings,[21] daß gerade in Anbetracht der embryonalen Vorstufen quergestreifter Muskulatur in den Rhabdomyomen eine Metaplasie aus glatten Muskelfasern auszuschließen ist. Ich schließe mich dem vollkommen an und verweise für die extratesticulären Rhabdomyome auf die Gründe, die ich gegen die Metaplasie bei unserm zweiten Falle angeführt habe. Das gleiche, wie gegen die Metaplasie aus glatten Muskelfasern, ist selbstverständlich auch gegen die aus fertigem Bindegewebe zu sagen.

Damit sind aber die Möglichkeiten, die Entstehung der betreffenden Tumoren von normalerweise vorhandenen Geweben abzuleiten, erschöpft. Es bleibt nur übrig, die innerhalb der Scheidenhäute des Hodens zur Entwicklung kommenden extratesticulären Rhabdomyome als heterotope Neubildungen aufzufassen und sie genetisch den Mischgeschwülsten anzureihen.

Bei unserm Falle ist dies um so berechtigter, als neben den embryonalen Muskelelementen sehr reichliches lockeres und derbes fibrilläres Bindegewebe, sowie elastische Fasern in nicht unbeträchtlicher Menge zur Entwicklung gelangt waren.

Wir haben nunmehr festgestellt, daß die drei beschriebenen Geschwülste heterotope Neubildungen darstellen, die nicht von normalerweise am Orte ihrer Entwicklung vorhandenen Gewebselementen, vielmehr von versprengtem embryonalen Keimgewebe abzuleiten sind. Wir haben ferner gesehen, daß alle drei sich im wesentlichen aus bindegewebigen Elementen und embryonalem quergestreiftem Muskelgewebe aufbauen, mithin rein mesodermale Neubildungen, Monophyllome im Sinne Kehrers, darstellen. Für diejenigen derartigen Geschwülste, die in der Scheide, der Cervix uteri, der Harnblase und dem Vas deferens beobachtet werden, hat Wilms, wie eingangs hervorgehoben, eine einheitliche Genese angenommen. Das Fehlen von Andeutungen einer Urnieren- oder Nierenanlage in den Geschwülsten deutet nach Wilms mit Sicherheit darauf hin, daß die versprengten Keime, aus welchen die Tumoren hervorgehen, in dem Mesoderm der hintersten Körperregion ihren Mutterboden besitzen müssen. Durch den Wolffschen Gang und sein Wachstum nach hinten gelangen die mesodermalen Keime in die Genitalregion.

Eine Stütze für seine Auffassung erblickt Wilms darin, daß die Mischgeschwülste der Vagina mit Vorliebe an der vorderen Scheidenwand, in der Gegend der Ureteren sitzen, da ja der Wolffsche Gang entwicklungsgeschichtlich in naher Beziehung zur Bildung des Ureters steht, und daß ferner die Blasenmischgeschwülste vorzugsweise beim männlichen Geschlecht mit dem Sitz im Trigonum oder an der Uretermündung vorkommen.

Gerade in diesen beiden Stützpunkten der Wilmsschen Hypothese weichen unsere betreffenden Fälle von den meisten übrigen ab: die vaginale Mischgeschwulst entwickelte sich an der hinteren Wand der Scheide und das Harnblasenrhabdomyom fand sich bei einem Weibe. Trotzdem sind meines Erachtens beide Fälle in Einklang zu bringen mit der Keimversprengung aus dem Mesoderm der hinteren Körperregion.

Den Sitz an der Hinterwand der Vagina hat unser erster Tumor gemeinsam mit einem von Kolisko und einem von d'Arcy Power[22] beschriebenen Mischtumor der kindlichen Scheide. Gerade im Hinblick auf diese Fälle muß man sich fragen, ob Wilms mit der Ansicht, daß nur der Wolffsche Gang bei dem Transport des mesodermalen Keimes in Betracht zu ziehen ist, im Rechte ist. Wilms sagt zunächst selbst, daß sowohl das Wachstum des Müllerschen als auch die Wucherung des Wolffschen Ganges eine Keimverschiebung von der Region hinter der Nierenanlage bis ins kleine Becken zu bewerkstelligen imstande wäre. Später gibt aber Wilms, anscheinend in dem Wunsche, eine ganz einheitliche Genese für die in Frage stehenden Mischgeschwülste der Genitalregion abzugeben, dem Wolffschen Gange als ursächlichem und leitendem Faktor bei der Verlagerung den Vorzug, ohne eigentlich die Möglichkeit einer eventuellen Beteiligung des Müllerschen Ganges auszuschließen.

Ziehen wir nun noch in Betracht, daß auch im Corpus uteri ganz den Scheiden- und Cervixtumoren analoge mesodermale Neubildungen vorkommen, so muß man zugeben, daß — die Richtigkeit der Ableitung vom Mesoderm der hinteren Körperregion vorausgesetzt — mit größter Wahrscheinlichkeit dem Müllerschen Gange unter Umständen die Hauptrolle bei der Keimverlagerung zugeschoben werden muß, worauf E. Kehrer bereits hingewiesen hat. Mit diesem Zugeständnis aber erklärt sich auch ohne weiteres, daß die Mischtumoren der Scheide zuweilen auch von der hinteren Wand ihren Ursprung nehmen.

Damit soll selbstverständlich die Wichtigkeit des Wolffschen Ganges bei der Keimverlagerung nicht in Frage gestellt werden. Auf sein Wachstum müssen wir auf alle Fälle bei der Erklärung des Verschiebungsmodus in unserm zweiten und dritten Fall zurückgreifen. Es ist nicht ganz verständlich, wieso die Harnblasenmischgeschwülste, wie Wilms annimmt, vorzugsweise beim männlichen Geschlecht auftreten sollen, wenn der Wolffsche Gang bei ihnen als leitender Faktor für die Keimverlagerung anzusehen ist. Warum mußte die Blasenmischgeschwulst, die Beneke beschrieben hat, von einem Manne

stammen? (Wilms S. 161.) Die Ausstülpung der Ureteren aus dem Wolffschen Gange geht beim Weibe genau so wie beim Manne vor sich; die Bedingungen zu einer Keimverlagerung durch den Wolffschen Gang in die Trigonumgegend der Harnblasenwand sind meines Erachtens bei beiden Geschlechtern die gleichen. Eher könnte man noch glauben, daß durch das Persistieren des Wolffschen Ganges beim Manne und die dadurch bedingte Lageveränderung desselben zur Harnblase die Keimverlagerung in die Blasenwand beim männlichen Geschlecht seltener zustande käme als beim weiblichen. Nun lehrt allerdings die Erfahrung das Gegenteil: von den erwähnten Mischtumoren der Harnblase fanden sich sieben bei männlichen Individuen, und nur die beiden von Pavone und mir beschriebenen Fälle betrafen Mädchen im Anfang der zwanziger Jahre. Bei der großen Seltenheit dieser Geschwülste ist aber wohl hierauf nicht allzu großes Gewicht zu legen. Jedenfalls lassen sich die Harnblasenmischgeschwülste beim Weibe auch durch eine Keimverlagerung durch den Wolffschen Gang infolge seiner von Wilms betonten Beziehung zu den Ureterenmündungen gut erklären.

Für unsern dritten Fall, dessen, wie gesagt, Wilms schon in seinen Mischgeschwülsten (S. 163) Erwähnung getan hat, können wir ohne weiteres die Wilmssche Hypothese akzeptieren.

Literatur.

(Die mit einem * versehenen Arbeiten waren mir nur im Referate zugänglich.)

1. Wilms, Die Mischgeschwülste. 1899—1902.
2. Sweet, Die Mischgeschwülste am unteren Ende des Urogenitalapparates der Kinder. Inaug.-Diss., Gießen 1901.
3. Kehrer, E., Über heterologe mesodermale Neubildungen der weiblichen Genitalien. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. XXIII, Heft 5.
4. Gessner, Veits Handbuch der Gynaekologie. Bd. 3.
5. Kolisko, Das polypöse Sarkom der Vagina im Kindesalter. Wiener klin. Woch. 1889.
6. Veit, J., Veits Handbuch der Gynaekologie. Bd. 1.
7. Juliusberg, Zur Theorie der Pathogenese des spitzen Kondyloms. Arch. f. Dermat. u. Syph. LXIV. 1903.
8. Hüsler, Beiträge zur Lehre von den Harnblasengeschwülsten im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1905.

*9. Vincenti, Livio, Annotazioni su di un rabdomioma multiple della vesica. Rivista clinica di Bologna 1887.
*10. Pavone, M., Un caso di Rabdomioma della vesica. Il Policlinico 1898—99.
*11. Cattani, Rabdomioma missomatoso dell' urocisti. Archivio per le scienze mediche VII. 1884.
*12. Ordonez, Knorpelhaltiger Blasentumor. Gaz. méd. de Paris 1856.
*13. Shattock, Chondrosarkom der Harnblase. Transact. of the Pathol. Soc. of London. Vol. 37.
14. Beneke, Osteoid-Chondrosarkom in der Harnblase. Dieses Arch. Bd. 161.
15. Stoerk, Über ein metastasierendes Rhabdomyom (Rhabdomyosarkom) des Vas deferens. Zeitschr. f. Heilk. XXII. 1901.
*16. Rokitansky, Ein aus quergestreiftem Muskelgewebe konstituiertes Aftergebilde. Zeitschr. der k. k. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. V. 1849.
17. Neumann, Ein Fall von Myoma striocellulare am Hoden. Dieses Arch. 103. 1886.
18. Arnold, J., Ein Fall von glykogenhaltigem Myoma striocellulare am Hoden. Zieglers Beitr. VIII. 1890.
*19. Nepveu, Contribution à l'étude des tumeurs du testicule. Paris 1875.
20. Ribbert, Beiträge zur Kenntnis der Rhabdomyome. Dieses Arch. 130. 1892.
21. Derselbe, Geschwulstlehre. Bonn 1904.
*22. d'Arcy Power, Transact. pathol. of London. Vol. 47, 1896.

XXV.

Einfluß der Nervendurchschneidung auf die Struktur der Zahnpulpa.

Beitrag zur Lehre von den trophischen Nerven.

Experimentelle Untersuchung, ausgeführt in dem physiologischen und dem pathologisch-anatomischen Institut München.

Von

Dr. med. H. Brubacher, Spezialarzt.

(Hierzu Tafel XIV.)

Nach Ausschaltung des Nerveneinflusses auf pathologischem oder experimentellem Wege hat man so tiefgreifende Veränderungen in den bezüglichen Körpergebieten auftreten gesehen,

daß man sich dieselben nicht anders als durch den Ausfall einer besonderen spezifischen Einwirkung der Nerven erklären konnte. Man nahm deshalb neben den sensiblen, motorischen und vasomotorischen Nerven noch eine eigene Kategorie von Nervenfasern an, welche lediglich die Regulierung der Ernährung zu besorgen haben: die „trophischen Nerven".

Da weder in dem anatomischen Bau der Nerven ein Unterschied zu finden ist, noch durch das physiologische Experiment bestimmte Bahnen als trophisch nachzuweisen sind, so bleibt die Annahme eigener trophischer Nervenfasern einstweilen eine Hypothese. Aber selbst die Frage, ob überhaupt den Nerven ein direkter trophischer Einfluß zukommt, ist viel umstritten und widersprechend beantwortet worden.

In der älteren Literatur — nach Sigm. Mayers „Spezieller Nervenphysiologie" in Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. II., 1879 — herrscht die Anschauung vor, daß trophische Nervenfasern existieren, deren Ausschaltung Nekrose, Geschwürsbildung, Atrophie, Hypertrophie, je nach Umständen, des versorgten Gebietes, zur Folge hat. Erst allmählich zieht man zur Erklärung dieser Erscheinungen auch den mit der Nervendurchschneidung verbundenen Verlust der Sensibilität, der Motilität und des Gefäßtonus heran.

Neuere Autoren nehmen keine eigenen trophischen Nervenbahnen an. Soweit sie überhaupt einen trophischen Einfluß der Nerven gelten lassen, wie Gaule[1]) und Durdufi,[2]) soll derselbe gebunden sein an die sensiblen, sympathischen und wahrscheinlich auch an die motorischen Fasern: ruhe also in dem ganzen Nervensystem.

Die große Mehrzahl der Forscher kommt zu negativem Schlusse, d. h. sie leugnet jegliche direkt trophische Nerveneinwirkung. Die Ursache der Ernährungsstörungen in ihrer

[1]) J. Gaule: Die trophischen Eigenschaften der Nerven. Berlin. Klin. Wochenschrift. 1893, Nr. 44 u. 45. Derselbe: Einfluß der Nerven auf die Hornhaut. Trigeminus und Hornhaut. Zentralbl. f. Physiologie, Bd. V, No. 15 und 16.

[2]) Durdufi: Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von den trophischen Nerven. Zentralbl. f. Allgem. Pathologie u. path. Anatomie Bd. V, Heft 12.

verschiedenen Form liegt, wie sie sagen, in einer Störung der Funktion, der Sensibilität, der Gefäßinnervation; sei es, daß nur einer dieser drei Faktoren oder mehrere zu gleicher Zeit wirksam sind, denn es tritt keine Nekrose, Eiterung oder Entzündung auf, ebensowenig Atrophie oder Hypertrophie, wenn nur jede äußere Schädlichkeit ferngehalten, die Funktion in irgendeiner Weise gewahrt und die von dem ausgeschalteten Nerven versorgte Körperpartie in gleichmäßiger Temperatur erhalten wird.

Da die Frage über den Nerveneinfluß sonach noch nicht geklärt ist, entschloß ich mich zur vorliegenden Untersuchung. Ich tat dies um so lieber, als ich bei der Wahl des Versuchsobjektes mir sagen mußte, daß eine große Zahl der zur Erklärung der Ernährungsstörungen herangezogenen Faktoren absolut und sicher ausgeschaltet werden kann und damit der Deutung der Versuchsresultate kein so großer Spielraum übrig bleibt.

Die Zahnpulpa liegt vollständig geschützt und sicher vor jedem äußeren Einflusse oder irgendwelchen Insulten. Die Sensibilität ist wohl nicht mehr an der Pulpa erhalten, dafür aber in der direkten Nachbarschaft des Zahnes, an dem Zahnfleische, der Zunge und den benachbarten Zähnen. Der Nerv wird eben so durchschnitten, daß nur einige Zähne die Innervation verlieren, die ganze übrige Kieferseite intakt bleibt; sie funktioniert vollständig gleich der anderen Seite, wie man durch Beobachtung der Tiere während des Fressens erkennen kann. Die Muskeln behalten ihre Innervation und das vollkommen normale Gefühl, ein zu kräftiger, unzweckmäßiger Aufbiß, Verletzungen, Ausbeißen der Zähne ist dadurch vermieden. Außerdem ist die Temperatur infolge der geschützten Lage im Körper eine gleichmäßige, nach wie vor der Operation.

Als meine Versuche bereits vollendet waren, bekam ich Kenntnis von einer ähnlichen Arbeit Dr. Abrahams,[1]) auf die ich später ausführlicher eingehen werde.

[1]) Abraham: Die Durchschneidung des N. mandibularis. (Ein Beitrag zum Kapitel der trophischen Nervenfasern.) Archiv f. mikrosk. Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. 54. 1899.

Die Versuche wurden an Hunden angestellt, hauptsächlichst an erwachsenen.

Der Nervus inframaxillaris wurde von der Außenseite des Unterkiefers her freigelegt durch Eröffnen des Canalis inframaxillaris direkt vor dem Ansatze des M. massetericus. Hier liegt, nahe der Basis des Kieferkörpers, der Kanal am oberflächlichsten und ist ohne Blutung oder größere Verletzung ziemlich leicht zu eröffnen. Nach dem äußeren Hautlängsschnitt wird das subcutane Bindegewebe durchtrennt, ebenso das Kieferperiost; letzteres zurückgeschoben und subperiostal der Knochen mit Bohrmaschine und Fraise weggearbeitet. — Die Bohrmaschine gestattet bei den kleinen Verhältnissen ein schnelleres Arbeiten wie der Meißel. — Nachdem der Kanal freigelegt ist, werden die scharfen Ränder mit dem Meißel abgetragen, so daß ungefähr ein Drittel der Kanalwand auf eine Länge von 2—3 cm, je nach Größe des Versuchstieres, entfernt ist. Nach der Eröffnung liegt, in Bindegewebe gehüllt, ein dicker Strang vor, zu oberst die Venen, direkt darunter, aber nicht sichtbar, der Nerv, der sehr starke und kräftige mandibularis. Mittels eines kurzen, gekrümmten Häkchens wird der ganze Strang der Weichgebilde aus der künstlichen Öffnung herausgehoben, langsam und vorsichtig, denn trotz Anästhesieruug zuckt das Tier in diesem Momente heftig, und reißen dadurch leicht die Blutgefäße, besonders die Venen, ein, der Versuch ist unbrauchbar. Auf einen zweiten Haken wird praeparandi modo der weißglänzende Nerv gelegt und mit scharfem Messer durchschnitten. Das Messer ist besser dazu geeignet wie die Schere, da mit letzterer leicht die Blutgefäße verletzt werden. Ist der Nerv einmal durchtrennt, dann läßt sich bequem von dem peripherischen Teile ein Stückchen in der Länge von 5 bis 15 mm ausschneiden. Der Kanalinhalt wird wieder accurat an Ort und Stelle gebracht, die Wunde mit Sublimat ausgewaschen, etwas Jodoform aufgepudert, das Periost vorgeschoben und vernäht. Die Excision geschah in der Regel in der Höhe des Reißzahnes.

Auf diese Weise gelang es, bei den zur Untersuchung verwerteten Versuchen, ausnahmslos mit nur einigen Tropfen Blutverlustes die Operation auszuführen.

Die Excision wurde gemacht auf Grund der Erwägung, daß der lediglich discidierte Nerv sehr rasch sich wieder vereinigen kann und dadurch den Versuch illusorisch machen würde.

Der Heilverlauf war ein sehr rascher und guter. Am 1. Tage fraßen die Tiere noch wenig, infolge der verabreichten starken Morphium-Atropindosis, dann aber waren sie munter, als wäre nichts vorgefallen.

Es wurden 10 Hunde zu der Versuchsreihe verwendet; sie lebten 4—63 Tage nach der Operation. Wie erwähnt, befanden sie sich während der ganzen Versuchszeit vollkommen wohl, mit Ausnahme des Hundes C, der am 33. Tage, dem Sektionsbefunde nach, an Inanition zugrunde ging und dessen Wunde auch noch nicht verheilt war. Bei den übrigen 9 Versuchstieren war die eröffnete Stelle des Canalis mandibularis mit straffem Bindegewebe oder mit frisch gebildetem Knochen überzogen, je nach Versuchsdauer, die äußere Hautwunde ausnahmslos verwachsen. Die operierte Kieferpartie war wenig verdickt, das Aussehen der Maulschleimhaut und der Zähne genau so, wie auf der anderen, nicht operierten Seite, nirgends eine Verletzung, Schwellung oder gar Lockerung der Zähne. Entsprechend der Region des N. mentalis war die Empfindung am Vorderkiefer der operierten Seite aufgehoben.

Sofort nach dem Tode durch Chloroform wurde der Unterkiefer herausgeschnitten, von der operierten Seite die nicht mehr innervierte peripherische Strecke des Unterkiefers abgesägt und die Zähne entfernt behufs Entnahme der Pulpa. Letztere konnte wegen der Kleinheit beim erwachsenen Hunde nur von dem Eckzahne, dem Reißzahne (1. Molaren) und, bei großen Tieren, auch vom 3. Prämolaren genommen werden. Dies geschah durch vorsichtiges Aufsprengen des Zahnes mittelst des Schraubstockes oder der Zange. Der Inhalt des Canal. inframaxillaris wurde makroskopisch und, im Zweifelfalle, auch mikroskopisch untersucht, ob die Trennung des Nerven eine vollständige oder nicht eine Wiedervereinigung desselben erfolgt sei.

Die frischen Pulpen wurden zur Fixierung eingelegt, zum Teil in ein gleiches Gemisch von Formol (20prozentig) und

Kalium bichromicum (5prozentig), zum Teil in Hermannsche Flüssigkeit ($7\frac{1}{2}$ Platinchlorid, 2 Osmiumsäure, $\frac{1}{2}$ Eisessig). Färbung der ersteren Präparate mit Hämalaun-Eosin. Zum Nachweis des Fettes wurden die in Formol-Müller fixierten Präparate nach Marchi (1 Osmiumsäure, 2 Kal. bichromic. 5prozentig und 3 Wasser) behandelt, dann mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Die Präparate aus Hermann wurden mit Holzessig weiter behandelt, mit Safranin gefärbt und mit Pikrinsäure differenziert.

Von fast allen Versuchen wurden zur Kontrolle auch gesunde Zahnpulpen der intakten, nicht operierten, Seite in gleicher Weise behandelt.

Da Anordnung und Verlauf der Versuche bereits im allgemeinen besprochen wurde und keiner eine besondere Abweichung zeigte, kann ich mir füglich die Einzelbeschreibung und Aufzählung ersparen, und gebe ich dieselben nur der Zeit post operationem und Bezeichnung nach wieder:

Versuch L	— 4 Tage		Kontrollversuche:
„ M	— 6 „		I. — 20 Tage
„ K	— $7^{1}/_{2}$ „		II. — 41 „
„ G	— 18 „		
„ A	— 19 „		
„ C	— 33 „		
„ B	— 35 „		
„ D u. E	— 60 bzw. 61 Tage		
„ F	— 63 Tage		

Hund D und E waren 30 bzw. 31 Tage alt bei der Operation, das Milchgebiß noch vollständig vorhanden; M etwa 5 Monate; alle übrigen waren alte Tiere.

Der makroskopische Befund an der Pulpa differierte bei allen Versuchen dem normalen gegenüber gar nicht, nur die Pulpen des Hundes C waren stark blaurot; dagegen ist der mikroskopische Befund sehr interessant und ganz verschieden von dem normalen.

Um ein richtiges Vergleichsobjekt zu haben, ist es notwendig, die normale Hundepulpa aufs genaueste in Wort und Bild darzustellen: Fig. 1, Taf. XIV, zeigt einen Querschnitt aus der Mitte der Eckzahnpulpa des Hundes A. Daran erkennt man, daß die Pulpa des Hundezahnes aus einem sehr

feinfaserigen, ziemlich kernreichen Bindegewebsnetze als Grundsubstanz besteht. Besondere Maschen, Gewebsräume oder Lücken, die als Lymphbahnen aufzufassen wären, existieren nicht; die Gewebsmaschen sind vielmehr gleichförmig und gleichmäßig über das ganze Präparat verteilt. Größere und kleinere Blutgefäße und Kapillaren durchsetzen reichlich das Gewebe. Die Randzone erscheint im Querschnitt direkt unter den Odontoblasten etwas weniger gefäßreich wie das Zentrum. Im allgemeinen ist der Gefäßreichtum bei der Zahnpulpa des Hundes größer wie bei der des Menschen. Die Nerven sind über das ganze Präparat verteilt, vielfach um die Blutgefäße gruppiert und äußerst zahlreich. Dies ist besonders deutlich zu erkennen an den nach Hermann fixierten und mit Holzessig behandelten Pulpen.

Die pathologischen Präparate werde ich der oben angeführten Versuchsreihe nach in Kürze besprechen.

Versuch L — 4 Tage.

Präparat nach Marchi behandelt: im Zwischengewebe vereinzelte Fettkörnchenzellen. In den Nerven ziemlich schwarze Fettkügelchen, teils in der Markscheide, teils im Innern derselben, so daß es den Eindruck macht, als wäre der Achsencylinder schwarz gefärbt.

Nach Formol-Müller: in vielen Nervenfasern der Achsencylinderquerschnitt verbreitert, offenbar gequollen, teils dunkel, teils hell gefärbt; in letzterem Falle etwas körnig, den Raum ausfüllend und nicht mit Eosin, sondern mit Hämalaun sich färbend. An den Markscheiden im allgemeinen keine nachweisbare Veränderung.

Nach Hermann: die Nervenfasern zum größten Teile schwarz, an den dünnen Nervenfasern ohne Ausnahme der periaxiale Raum verschwunden, offenbar durch Quellung des Achsencylinders; dunkelgrau bis schwarz gefärbt, vielfach körnig; daneben sehr große, scheinbar vergrößerte Nervenfaserquerschnitte, alle ohne jegliche Andeutung von Achsencylindern.

An den Blutgefäßen nichts erkennbar, auch bezüglich der Zahl kein Unterschied zwischen dem normalen Vergleichspräparate und dem pathologischen.

Das Bindegewebe ist grobfaseriger und mehr in Zügen angeordnet.

Versuch M — 6 Tage.

Nach Formol-Müller: die Nerven lassen keine ausgesprochene Veränderung erkennen. Das Bindegewebe etwas derber, mehr in Bündel geordnet.

Versuch K — 7½ Tage.

Nach Formol-Müller (Querschnitt der Eckzahnpulpa): der Achsencylinder vielfach verbreitert.

Nach Hermann (Reißzahn-Querschnitt): an einigen Nervenfasern der Achsencylinder dunkel, das Mark teilweise in Zerfall begriffen. — Bindegewebe ähnlich wie bei dem vorhergehenden Versuche: straffer und in Zügen angeordnet.

Versuch G — 18 Tage (Fig. 2, Taf. XIV).

Nach Marchi: an einzelnen Stellen schwarze Partikeln, Kugeln und Krümeln in den noch deutlich sichtbaren Nerven vorhanden.

Nach Formol-Müller: die Nerven in ungefähr normaler Menge erkennbar, in dem mit Hämalaun gefärbten Präparate zeigen dieselben eine eigentümliche braungraue, ins Grünliche spielende Farbe.

Nach Hermann: Nerven atrophiert, zellig induriert, einzelne Fasern vollkommen schwarz.

Das Bindegewebe straffer, kernärmer, in Zügen geordnet, schließt sich besonders an die Gefäße an, woselbst es vielfach hyalin entartet ist.

Blutgefäße weniger zahlreich wie normal.

Versuch A — 19 Tage.

Nach Formol-Müller: von den Nerven kaum Spuren sichtbar.

Bindegewebe grobfaserig, straffer.

Versuch C — 33 Tage.

Nach Marchi: großer Gefäßreichtum, Fettkörnchenzellen im Gesichtsfeld — Zeiss E — 30 bis 50.

Nach Hermann: sehr gefäßreich, an einzelnen Stellen Blutaustritt ins Gewebe, sehr grobfaserige Grundsubstanz im allgemeinen in Zügen angeordnet, an mehreren Stellen jedoch in Ringen geschlossen, offenbar von den Bindegewebshüllen der Nerven herrührend. Nerven keine sichtbar, dagegen mehrfach fetthaltige Zellen, vielleicht Nervenfasern? Hund an Inanition zugrunde gegangen.

Versuch B — 35 Tage.

Formol-Müller: von den Nerven nur Spuren angedeutet. Bindegewebe straff.

Versuch D und E — 60, 61 Tage.

Bei beiden Hunden ganz gleiche Präparate (Formol Müller): kaum Spuren von Nerven vorhanden. Bindegewebe grobfaseriger, viel weniger gefäßreich wie normal.

Versuch F — 63 Tage (Fig. 3, Taf. XIV).

Grundsubstanz im allgemeinen sehr dicht, straffaserig; die groben Spalten derselben stark verbreitert, kernärmer. Stellenweise scheint das Bindegewebe seine Faserung zu verlieren und eine hyaline Umwandlung einzugehen, an diesen Stellen fast keine Kerne sichtbar. An Stelle der Nerven bloß fibrös-hyaline Züge, ebenso um die Gefäße herum.

An den Präparaten nach Marchi absolut keine Nerven zu finden. Nach Formol-Müller: an Stelle der Nerven bloß fibrös-hyaline Züge, ebenso um die Gefäße herum.

Die Kontrollversuche I und II ergaben absolut negatives Resultat. d. h. die Zahnpulpen der operierten Seite zeigten einen durchaus normalen histologischen Bau.

Bei letzteren Versuchen wurde der N. mandibularis nicht durchschnitten, sondern nur aus dem Canalis inframaxillaris herausgezogen, frei präpariert und wieder intakt in denselben zurückgebracht. Bei der Operation ergab sich, wie auch bei allen anderen Versuchen, nur eine ganz geringfügige Blutung.

Kontrollversuche nannte ich sie deshalb, weil ich kontrollieren wollte, ob die bei der Operation eintretende kapillare Blutung — wie weiter vorn erwähnt, wurden Versuche mit Venen- oder Arterienverletzung nicht weiter verfolgt — von irgend einem Einflusse auf die Beschaffenheit der Pulpa seien. Man hätte eben einwenden können, daß bei den ungünstigen Verhältnissen in der Blutzufuhr zur Pulpa auch ein geringerer Blutverlust schon von trophischen Störungen in der Pulpa gefolgt sein könnte, daß sonach nicht die Nervenexzision die Schuld an den vorhin beschriebenen Veränderungen trüge.

Bei allen Versuchen ist nach der Nervenexzision eine unbestreit- und unleugbare Veränderung in der Zahnpulpa aufgetreten, die um so stärker ausgebildet, je längere Zeit nach der Operation verflossen ist.

Zuerst beobachten wir, wie auch wohl nicht anders zu erwarten, eine Veränderung der Nerven: der Achsencylinder quillt auf, verbreitert sich und erfüllt den ganzen periaxialen Raum; wir sehen eine Dunkelfärbung, teilweise körnige Trübung der Nervenfaser. Die Markscheide zerfällt in Kugeln — alles an Querschnitten beobachtet — Schollen und feinere Krümeln; an Osmiumpräparaten ganz schwarz gefärbt, wohl ein Zeichen von Verfettung. Im letzten Stadium (63 Tage) keine Mark- und Achsencylinderfärbung mehr, sonach die Nervenfasern ganz verschwunden bis auf ihre Bindegewebshüllen, die als fibrös-hyaline Züge sich präsentieren.

Da es mir bei den Versuchen nicht darauf ankam, die Veränderung der Nerven nach Durchschneidung zu studieren,

sondern die der Pulpa, so habe ich erst vier Tage nach der Operation untersucht und dabei nicht mehr das Anfangsstadium der Nervenentartung gesehen. Wenigstens mußte ich dies erschließen nach den Angaben von H. Stroebe,[1]) der bereits 24 Stunden nach der Nervenverletzung eine Veränderung der peripherischen Fasern eintreten sah: sie machte sich zuerst bemerkbar an der Markscheide, indem dieselbe zerfiel in unregelmäßige schwarze Cylinder, welche der Quere nach durch einen hellen Spaltraum getrennt waren, und zwar trat die Degenerationserscheinung „in der pheripheren Nervenstrecke überall gleichzeitig ein". Der Grund dafür liegt, nach Stroebe, in der Tatsache, daß jeder Achsencylinder als ein lang ausgewachsener protoplasmatischer Ausläufer einer Ganglienzelle anzusehen ist, die ihrerseits einen trophischen Einfluß auf den ganzen peripherischen Nervenabschnitt ausübt, und sobald Kontinuitätstrennung erfolgt, „so tritt auch die Degeneration sofort gleichzeitig und gleichmäßig in der ganzen peripherischen Nervenstrecke auf". Weiter unten (S. 233) sagt Stroebe, daß „nach 24 Stunden erst ein verhältnismäßig geringer Prozentsatz der Fasern von diesen Erscheinungen — Degeneration des Achsencylinders — befallen ist, während die Mehrzahl derselben noch unverändert aussieht". Diese Angabe muß ich auf Grund meiner Beobachtung bestätigen, indem die Präparate vom viertägigen Versuche neben den veränderten Fasern solche ohne nachweisbare Veränderung zeigen. Das obige „sofort gleichzeitig und gleichmäßig" würde sich sonach nur auf eine mehr oder minder große Zahl und nicht auf alle Nervenfasern beziehen. „Die ersten degenerativen Veränderungen des Achsencylinders in der peripherischen Nervenstrecke bestehen in einer Quellung mäßigen Grades unter Auftreten unregelmäßiger buckliger Konturen und in der Annahme eines feinkörnigen Gefüges in diesen gequollenen Partien." Allmählich zerfällt der Achsencylinder ganz und gelangt zur Resorption. Der weitere Zerfall der Markscheide besteht darin, daß sich vom zweiten Tage an aus den Cylindern Kugeln bilden, die in der Folgezeit

[1]) Degeneration und Regeneration peripherer Nerven nach Verletzung, (Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie und allgem. Pathologie, Bd. XIII, Heft 2, S. 160—279).

immer weiter zerfallen. Über das Endschicksal des Markes sagt Stroebe nichts, da bei seinen Versuchen sehr bald wieder Regenerationserscheinungen auftraten. Die Frage, ob aus dem degenerativ zerfallenden Myelin Fett entsteht, bejaht auch Stroebe.

Die Blutgefäße der nicht mehr innervierten Pulpa sind weniger zahlreich, besonders die Kapillaren, im vorgerückteren Stadium ist dieses Verhältnis mehr ausgesprochen wie im früheren. Die Gefäßwände, weder Endothel noch Muscularis irgendwie verändert, nur das benachbarte Bindegewebe fast um alle Gefäße in dichteren Bündeln angeordnet wie normal und in späteren Stadien vielfach hyalin.

Das Bindegewebe, das, wie oben beschrieben (vgl. Fig. 1, Taf. XIV), im normalen Zustande ein sehr feinfaseriges Netz bildet, zeigt schon nach vier Tagen eine geringgradige Veränderung, die dann stärker wird: es wird dichter, strafffaseriger; die interstitiellen Gewebslücken werden weiter, da sich statt der netzförmigen Anordnung eine solche zu Bündeln und Zügen entwickelt. Diese Züge werden immer prägnanter, und zum Schlusse — nach 63 Tagen — besteht die Grundsubstanz der Hauptsache nach aus nur wenigen, leicht zählbaren Bindegewebszügen und, wie mehrfach erwähnt, um die Blutgefäße herum, ebenso an Stelle der Nervenfasern aus einem hyalinen, der Faserung vollständig und der Zellkerne fast vollständig entbehrenden Gewebe. Die Zellkerne sind im ganzen Präparat überhaupt viel spärlicher wie normal.

Besser als Worte es vermögen, zeigen die drei beigegebenen Abbildungen die Veränderungen der Pulpa nach Nervendurchschneidung: sie sind so stark, daß das Bild Fig. 3, Taf. XIV von niemandem mehr als Pulpengewebe diagnostiziert werden dürfte; es stellt eine hochgradige Atrophie des ganzen Organes dar.

Zu keiner Zeit und auf keinem Stadium nach der Nervendurchschneidung sehen wir auch nur eine leise Andeutung von Nekrose oder gar von Entzündung; dagegen sind in einigen Präparaten degenerative Erscheinungen — Fettkörnchenzellen — zu erkennen, trotz des schließlichen Bildes der reinen Atrophie.

Klippel uud Durante[1]) haben an den Nerven nachgewiesen, daß der Unterschied zwischen Degeneration und Atrophie nicht so scharf gefaßt werden darf: Nach Durchschneidung des Nerven z. B. findet sich im peripherischen, von den Ganglienzellen getrennten Teile die sogenannte Wallersche Degeneration: Schwellung und Zerfall des Achsencylinders in Stücke, fettige Degeneration des Markes, Anhäufung von Fett: aber auch im zentralen Stumpfe konnten sie, entgegen der Anschauung anderer Autoren, in bestimmten Fällen einen fettigen Zerfall nachweisen. Die fettige Umwandlung geht aber so langsam vor sich, daß sich das Fett nicht anhäuft. sondern sofort weiter geführt wird und damit das Erkennungszeichen der fettigen Degeneration in Wegfall kommt. Der prinzipielle Unterschied zwischen Degeneration und Atrophie ist hierdurch geschwunden.

Diese von den beiden Autoren für die Nerven gegebene Erklärung bzw. Begriffsbestimmung dürfte vielleicht auch — mutatis mutandis — auf den einen von mir beobachteten Fall (C) angewendet werden können, in welchem Anzeichen einer fettigen Degeneration zu sehen waren und möchte ich das Ergebnis meiner Untersuchungen dahin präzisieren, daß nach Durchschneidung des N. mandibularis die Zahnpulpa eine Atrophie eingeht, die sich unter den Erscheinungen einer langsam verlaufenden Degeneration entwickelt.

Wie wir bisher ersahen, muß der Nerveneinfluß auf die Zahnpulpa ein sehr bedeutender sein, wenn auch nach Ausschaltung derselben keine Nekrose oder Entzündung eingetreten ist.

Das Ergebnis meiner Versuche kann ich mangels anderweitiger Untersuchungen nur mit einer auf gleichem Gebiete liegenden Arbeit vergleichen, die mir leider erst nach Niederschrift des Vorliegenden zu Gesichte kam.

Dr. Abraham[2]) verwendete zu seinen Versuchen Kaninchen im Alter von 10—14 Tagen und später solche von 3—4 Monaten. Die Versuchsdauer nach der Operation war 1, 2 und 3 Monate. Das Resultat ein negatives, d. h. es zeigten sich keine mikro-

[1]) Des dégénérescences rétrogrades dans les nerfs périphériques et les centres nerveux. (Revue de Médecine 1895.)

[2]) a. S. 518 a. a. O.

skopische Veränderungen auf der operierten Seite, weder am Pulpagewebe noch am Dentin, ebensowenig ergab sich durch Rekonstruktion der Pulpa nach Serienschnitten eine Veränderung an deren Oberfläche und glaubt Verfasser festgestellt zu haben: „Daß für die Ernährung und das Wachstum derselben — nämlich der Zähne des Unterkiefers — ein nervöser Einfluß irgendwelcher Art nicht vorhanden sei.“ Einige Überlegung läßt mir die Versuche Abrahams auch ohne Nachprüfung derselben nicht ganz einwandfrei erscheinen, aus folgenden Gründen:

1. Es müßten sich bei dem sehr nervenreichen Pulpagewebe des Zahnes mindestens mikroskopische Veränderungen im Nervengewebe selbst gezeigt haben, da nach Excision eines Nervenstammes dessen peripherisches Ende immer degeneriert, wenn nicht unterdessen eine Wiedervereinigung mit dem zentralen Ende oder mit collateralen Nervenästen stattgefunden hat. Eine Veränderung des Pulpagewebes war absolut nicht vorhanden. folglich war entweder der N. mandibularis nicht durchtrennt, was man der Versuchsanordnung nach nicht annehmen kann. oder es müssen die Versuche von zu langer Dauer post operationem gewesen sein, d. h. eine Wiedervereinigung der durchtrennten Nerven stattgefunden haben. Diese Annahme ist um so mehr gerechtfertigt, als

2. das untersuchte Objekt, der Nagezahn, ein ständiges Wachstum hat, ohne Wurzel eingepflanzt ist und mit breiter Basis aufsitzt, so daß er unter den allergünstigsten Ernährungsbedingungen steht. Außerdem fallen die Versuche in ein Alter. wo die Lebensprozesse sich mit elementarer Gewalt vollziehen. mithin eine Vereinigung des zentralen mit dem peripherischen Nervenstumpfe sehr leicht in relativ kurzer Zeit möglich war. Es ist dabei zu bedenken, daß

3. „Nervenstücke von $1\frac{1}{2}$ cm“ bei der Kürze der pars incisiva des Unterkieferkörpers, an der die Operation ausgeführt wurde, kaum haben ausgeschnitten werden können.

Aus einer Arbeit von Perthes[1]) ersehe ich die Tatsache. daß nach vollständiger Extraktion des II. und III. Trigeminus-

[1]) G. Perthes: Über Nervenregeneration nach Extraktion von Nerven wegen Trigeminus-Neuralgie. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 77. 4—6, S. 401 ff.

astes in der relativ kurzen Zeit von einigen Jahren die Nervenfasern wieder regeneriert waren, und zwar nicht einmal, sondern nach mehreren Operationen wieder die gleiche Erscheinung auftrat, und daß nach experimenteller Entfernung des N. infraorbitalis bei einem großen Hunde in der Länge von 8,5 bzw. 9,5 cm sieben Monate später der ganze Nerv von normalem mikroskopischen Aussehen, nur in verdünnter Auflage sich vorfand: so darf es doch nicht wundernehmen, wenn Abrahams Versuche negatives Resultat lieferten.

Nach der eingehenden Besprechung der Arbeit Abrahams erscheint es mir nicht überflüssig, auch die auf anderen Gebieten gewonnenen Resultate mit den meinigen zu vergleichen.

Während die früheren Veröffentlichungen immer tiefgehende trophische Störungen, Entzündung und Nekrose der bezüglichen Körpergewebe, nach Nervendurchschneidung berichten, bleibt in späteren Publikationen, besonders in neuerer und allerneuester Zeit, die Meinung vorherrschend, daß überhaupt kein trophischer Einfluß der Nerven vorhanden sei, daß weder Nekrose, noch Entzündung, noch Atrophie oder Hypertrophie auftreten; denn nach Durchschneidung der Nerven sollen keine trophischen Störungen stattfinden, vorausgesetzt, daß die an der Körperoberfläche gelegenen Gewebe genügend gegen äußere Einflüsse geschützt sind und für die Erhaltung der Funktion gesorgt ist. Ich ersah jedoch aus fast allen Arbeiten, daß diese Bedingungen nur beschränkte Zeit zu erfüllen sind und daß dann zum Schlusse Nekrose und Entzündung oder mindestens Veränderungen in den Organen auftraten. Wo es möglich war, ein Organ auf beliebig lange Zeit vor jeglichen äußeren Einflüssen zu schützen, wie bei der Cornea (Gudden,[1]) Hanau[2]) und andere) durch Vernähen der Lider, da trat keine Veränderung derselben ein, nur Gaule[3]) fand sie, trotz dieser Vorsichtsmaßregel. Bezüglich anderer Organe, z. B. der Muskeln und Knochen, trat ebensowenig

[1]) Nach Hermanns Handbuch der Physiologie, Bd. II.

[2]) Hanau, Experimentalkritische Untersuchungen über die Ursache der nach Trigeminusdurchschneidung entstehenden Hornhautveränderungen. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 34, S. 146—185.

[3]) a. a. O.

Atrophie oder Entartung ein, solange dieselben in Tätigkeit erhalten wurden. Demnach — so schloß man — ist kein trophischer Nerveneinfluß vorhanden.

Mit diesen Ergebnissen stimmen nun meine Versuchsresultate nicht; insofern nicht, als ich sehr rasch die beginnende Atrophie konstatieren konnte, trotzdem die Pulpa wohl geborgen und geschützt im Innern des Zahnes liegt und in ihrer Funktion — Ernährung des Zahnes, Produktion von Dentin — nicht gestört war. Denn an den Odontoblasten, deren peripherische Protoplasmafortsätze als Träger der Nahrung in die Dentinkanälchen hineingehen, ist keine Veränderung zu sehen; außerdem wird durch die unveränderte Tätigkeit des Kiefers bzw. der Zähne die Summe der Reize und die Nahrungszufuhr für die betreffenden Teile wohl nicht herabgesetzt. Ich möchte deshalb bezüglich der Zahnpulpa auch den Vertretern (Gaule,[1]) Scheier,[2]) Durdufi,[3]) Nasse[4]) der Anschauung, daß den Nerven immer und auf alle Fälle trophische Einflüsse zukommen, eher zustimmen, wie den diesen Einfluß nur unter bestimmten Bedingungen annehmenden Autoren (Eckhard,[5]) Hanau u. a.).

Die Tatsache der Ernährungsstörung nach Nervendurchschneidung ist für die Zahnpulpa des Hundes durch das Experiment erwiesen und es drängt sich einem die Frage auf: wie kommt diese Ernährungsstörung zustande?

Eine Inaktivitätsatrophie möchte ich im vornherein von der Hand weisen, da ich bei der Zahnpulpa nicht an eine Inaktivität glaube, wie ich bereits oben auseinandergesetzt habe. Entweder ist es der Ausfall eines unmittelbaren trophischen

[1]) a. a. O.

[2]) Scheier, Beitrag zur Kenntnis der Geschmacksinnervation und der neuropathischen Augenentzündung. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 28, S. 441 ff.

[3]) a. a. O.

[4]) Nasse, Über den Einfluß der Nervendurchschneidung auf die Ernährung, insbesondere auf die Form und die Zusammensetzung der Knochen. Pflügers Archiv, Bd. 23, Heft 7/8, S. 361 ff.

[5]) Eckhard, Zur Frage über die trophischen Funktionen des Trigeminus. Zentralbl. f. Physiologie, Bd. 6, Nr. 11.

Nerveneinflusses auf die Zellen oder eines mittelbaren Einflusses durch das Gefäßsystem.

Bekanntlich besitzen die Gefäßmuskeln normalerweise zweierlei Nerven: die Konstriktoren, welche den Gefäßtonus verstärken und eine Zusammenziehung der Muskeln bewirken, und die Dilatatoren, welche den Gefäßtonus herabsetzen d. h. eine Erschlaffung der Muskeln und daher Gefäßerweiterung hervorrufen. Sobald die Nervendurchschneidung erfolgt ist, tritt eine momentane Erschlaffung der Gefäßwände und damit eine vermehrte Blutzufuhr ein. Die Gefäßerweiterung macht jedoch sehr bald einer Verengerung Platz und es bildet sich, auch nach Abtrennung vom Zentrum, ein selbständiger mittlerer Tonus aus. Dieser Tonus wird durch die Kälte verstärkt, durch die Wärme herabgesetzt. Da die Zahnpulpa im Körperinnern liegt, daher vor und nach der Innervationsstörung gleichmäßige Temperatur, und zwar die des umgebenden Gewebes hat, außerdem auch die Blutzufuhr durch die stete Benutzung beim Kauakte trotz Nervendurchschneidung, mechanisch mehr oder minder geregelt wird; so darf man wohl annehmen, daß eine genügende Nahrungsmenge der Pulpa zugeführt wird. Es liegen Versuche vor (Durdufi,[1]) Salvioli[2]) u. a.), denen zufolge nach der Nervendurchschneidung Hypertrophie ganzer Organe und einzelner Gewebe (Epidermoidalgebilde) eintrat, also nicht allein keine verminderte, sondern sogar eine vermehrte Blutzufuhr stattgefunden haben muß; wobei zu bemerken, daß die Hypertrophie (Salvioli) sich aber nur ausbildete, wenn das Organ — hier die Extremität — warm gehalten wurde. Wenn in diesen Versuchen die Blutzufuhr sich so günstig regelte, trotzdem ja auch die Vasomotoren in Wegfall gekommen waren, so darf man vielleicht gleiches auch für die Pulpa annehmen und es müßte die Ursache der Atrophie in einem direkten trophischen Nerveneinfluß gesucht werden. Allerdings könnte bei der

[1]) a. a. O.

[2]) Salvioli: Sulla pretesa influenza trofica dei Nervi sui tessuti del corpo animale. Archivio per le scienze mediche. Vol. XXX, No. 4. Hier nach Referat im Centralblatt f. allgemeine Pathol. und pathol. Anatomie. Bd. VIII, Nr. 8/9.

ungünstigen Blutzufuhr zur Zahnpulpa durch das enge Foramen apicale gestörte Gefäßinnervation eher Atrophie erzeugen als an anderen Organen.

Wie dem auch sei, ob direkter trophischer Nerveneinfluß oder indirekter, durch Störung der Gefäßinnervation, die Tatsache steht fest, daß

erstens keine Nekrose oder Entzündung an der Zahnpulpa nach Durchschneidung des Nervus maxillaris inferior aufgetreten ist, daß aber

zweitens eine tiefgehende Ernährungsstörung in der Pulpa sich entwickelt hat, die als Atrophie in Erscheinung tritt.

Es erübrigt mir, auch an dieser Stelle den Herren Geheimrat C. v. Voit und v. Bollinger für die gütige Erlaubnis, im physiologischen bzw. pathologisch-anatomischen Institute die Arbeit ausführen zu dürfen, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

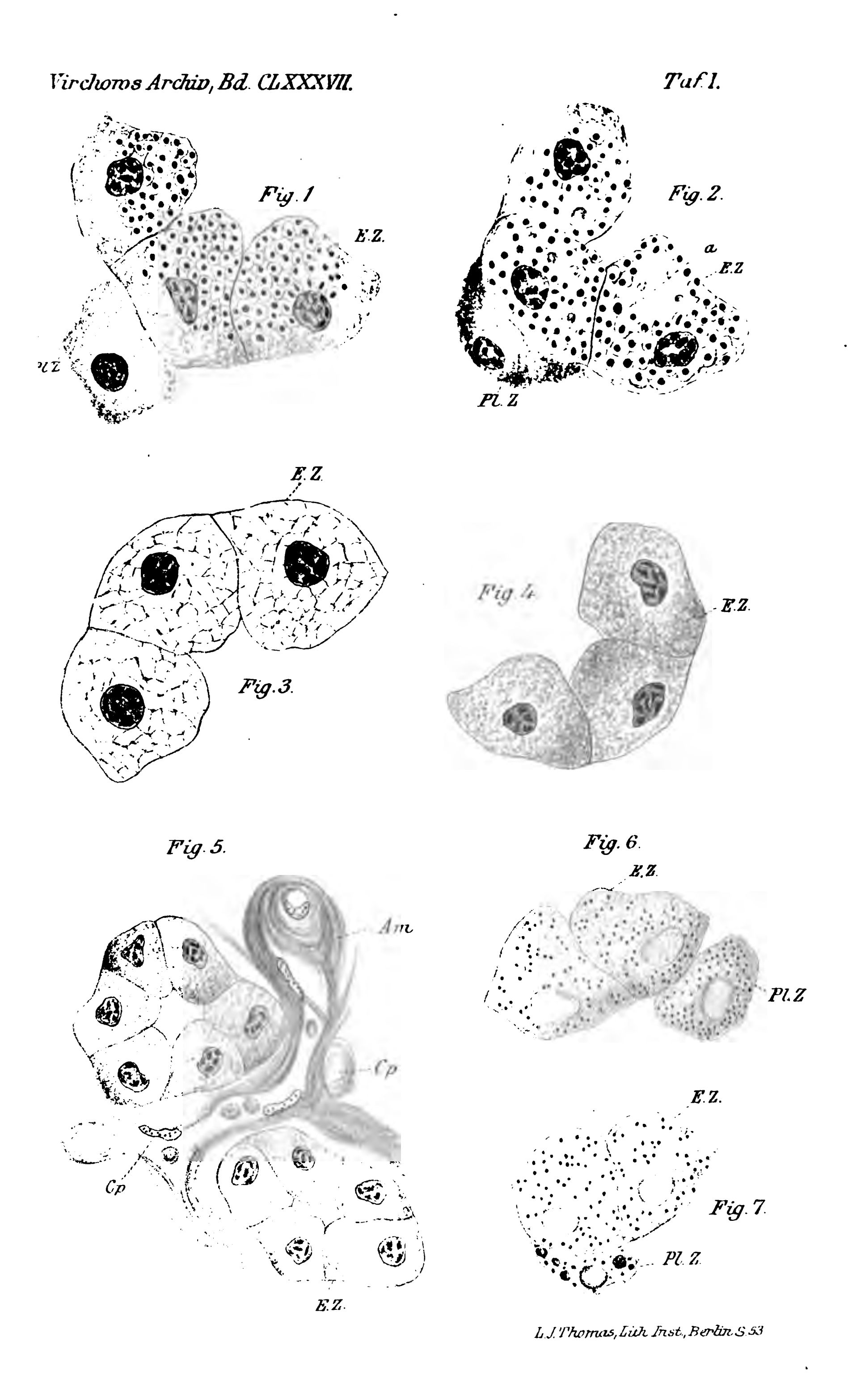
Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIV.

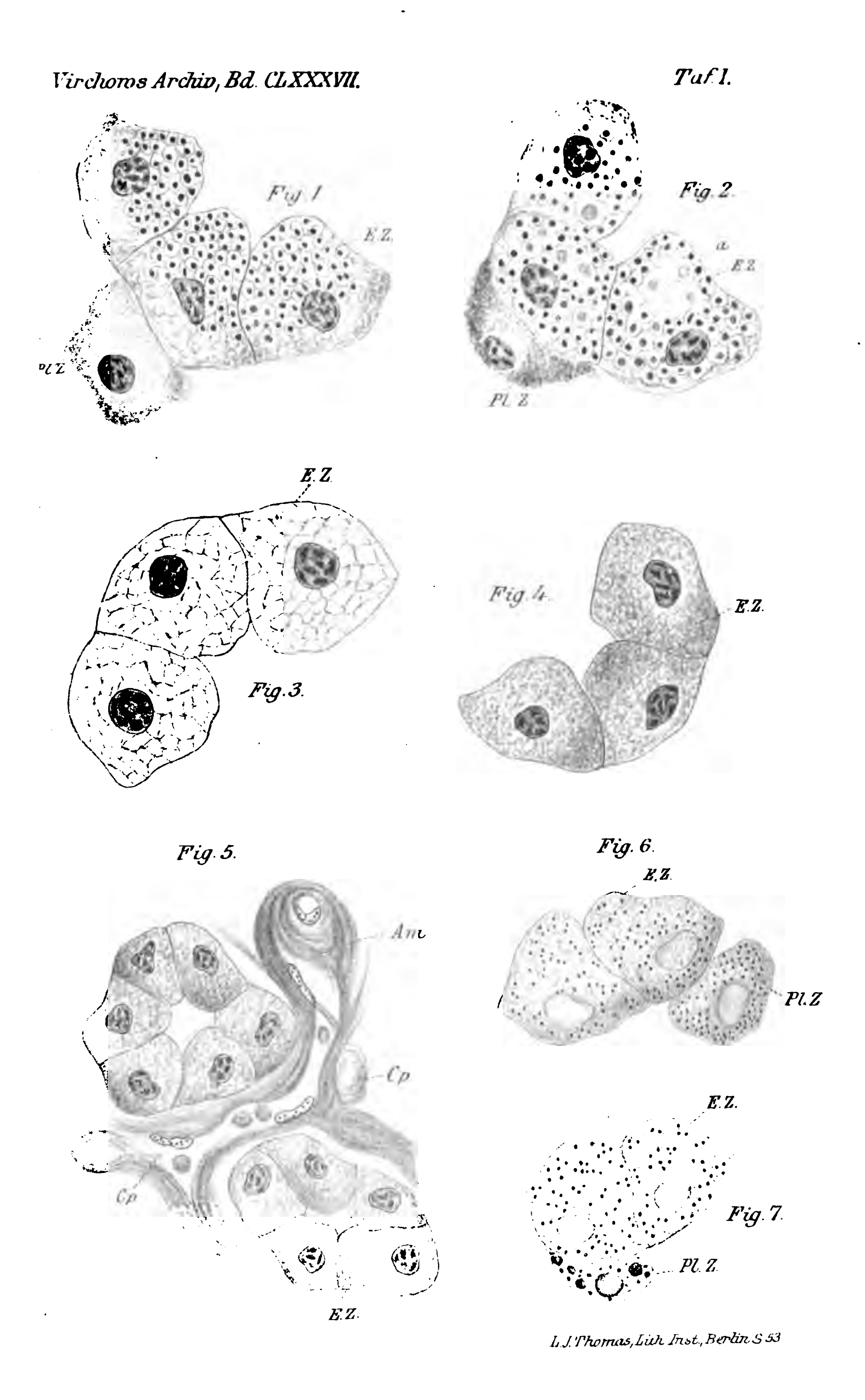
Fig. 1. Querschnitt durch die Mitte der Eckzahnpulpa des Hundes A. Normal. (Formol-Müller, Hämalaun-Eosin.) Feinfaseriges Bindegewebe, in demselben reichlich Blutgefäße und Nerven. A = Blutgefäß. B = zartes, feinfaseriges Bindegewebe. C, C_1, C_2 = Nervendurchschnitte. D = Pulpazellen.

Fig. 2. Querschnitt durch die Eckzahnpulpa des Hundes G. 18. Versuchstag. (Hermann-Holzessig-Safranin-Pikrinsäure.) Verdichtetes, fibrilläres Bindegewebe, Nervenfasern zum Teil in Degeneration (schwarz gefärbt), zum Teil verschwunden, durch hyaline Masse ersetzt. Bindegewebe, namentlich um die Gefäße herum dichter, zum Teil hyalin (am Bilde oben?). A, A_1 = Blutgefäße. B, B_2 = derbfaseriges, deutlich fibrilläres Bindegewebe. B_1 = hyalines Bindegewebe um das Gefäß A; ebenso um A_1. C = Nervendurchschnitt mit vier in Degeneration befindlichen, durch Osmium geschwärzten Markscheiden. C_1 = Nerv mit teils erhaltenen (grau gefärbten), teils in Degeneration begriffenen (schwarz gefärbten) Nervenfasern; ein großer Teil der Fasern ganz zugrunde gegangen und durch eine hyaline Bindesubstanz ersetzt. D = Pulpazellen.

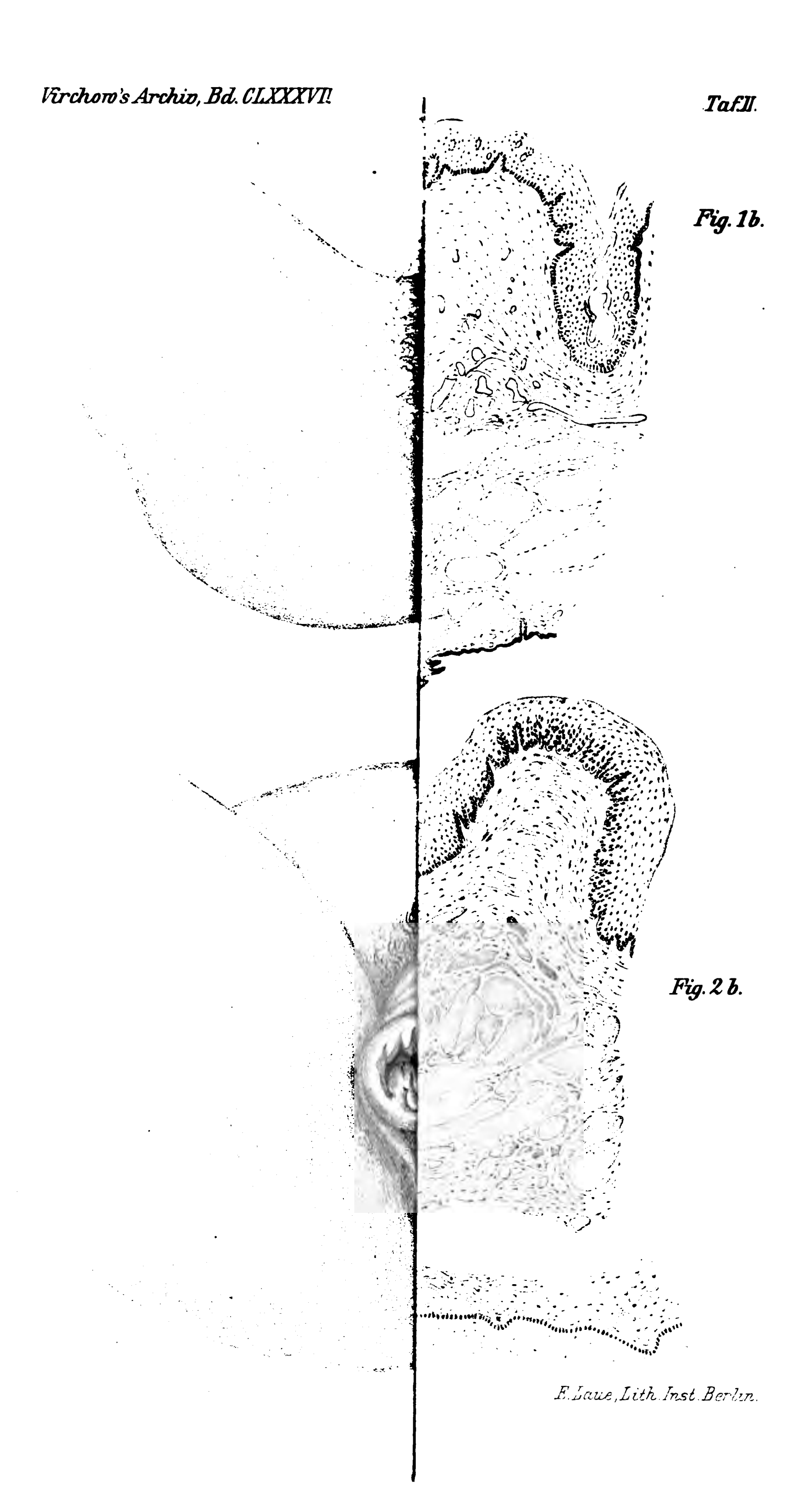
Fig. 3. Querschnitt durch die Eckzahnpulpa des Hundes F. 63. Versuchstag. (Formol-Müller, Hämalaun-Eosin.) In dichten Faserbündeln angeordnetes Bindegewebe, dazwischen weite

Spalten; um die Gefäße wieder besonders dicht (vgl. Fig. 2). Gefäßintima etwas verdickt. Noch einige erhaltene Nervenfasern in der Umgebung der Gefäße. A = Gefäß mit fibröser, dicker Wand; A_1 = ganz kleines dickwandiges Gefäß. B = Sehr derbfaseriges, deutlich in Fibrillenbündeln angeordnetes Bindegewebe; B_1 = fibrös-hyalines Bindegewebe in der Umgebung eines Gefäßes; ebenso B_2. C, C_1, C_2 = Nervendurchschnitte: in C_2 drei schwärzlich gefärbte. in Degeneration begriffene Fasern. D = Zellen des fibrillären Gewebes.


Fig. 1
E.Z.
Pl.Z
Fig. 2.
a
E.Z
Pl. Z
E.Z.
Fig. 3.
Fig. 4
E.Z.
Fig. 5.
Am
Cp
Cp
E.Z.
Fig. 6.
E.Z.
Pl.Z
E.Z.
Fig. 7.
Pl. Z.
L.J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S.53



L. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S 53



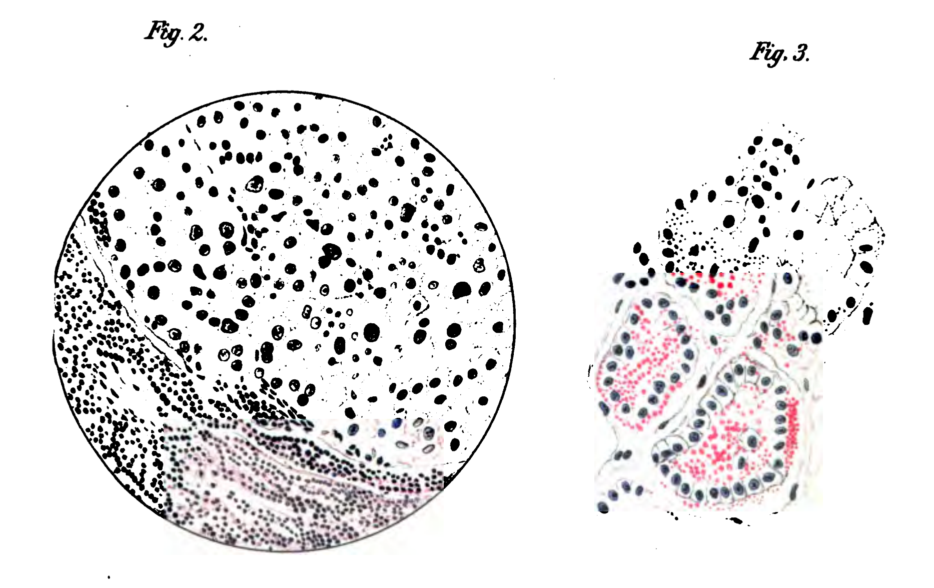
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Fig. 1.



Fig. 2.

Fig. 3.



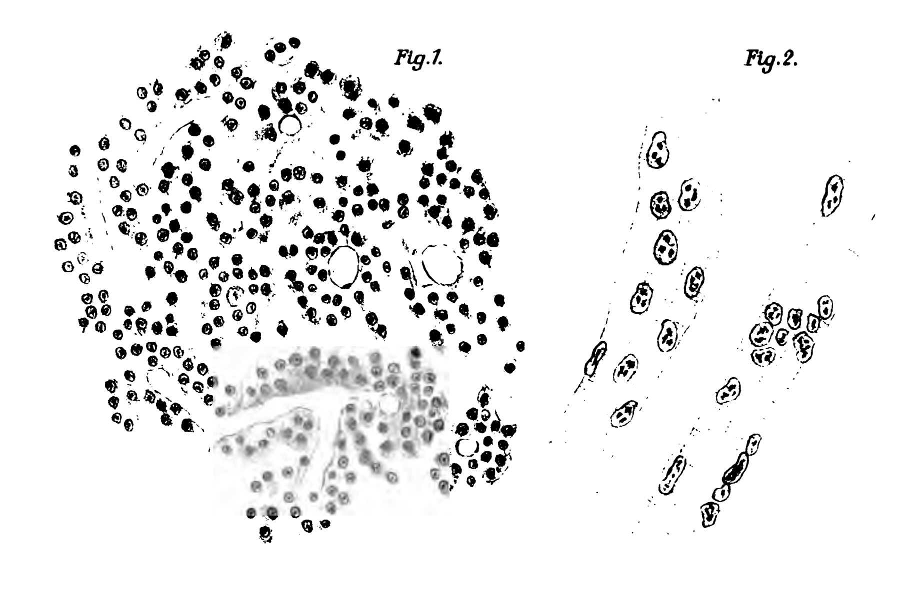
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

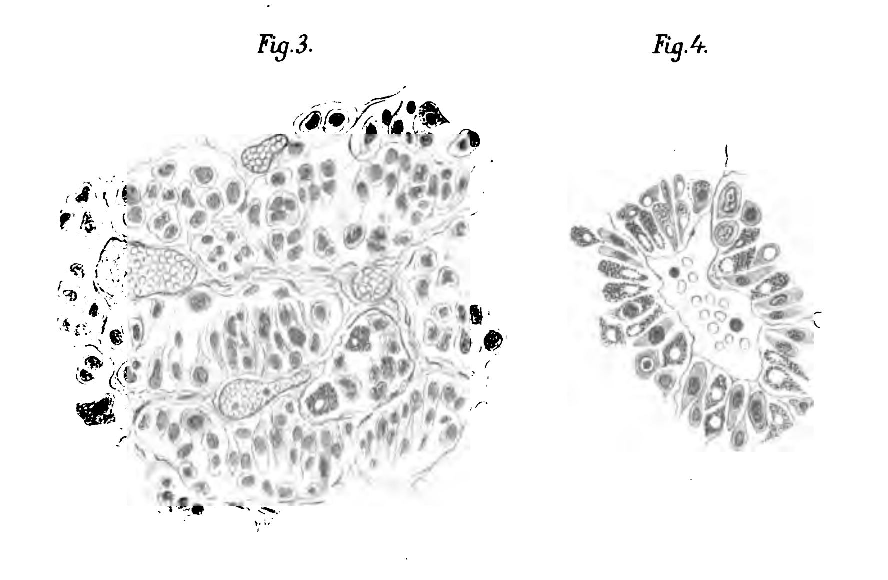


B

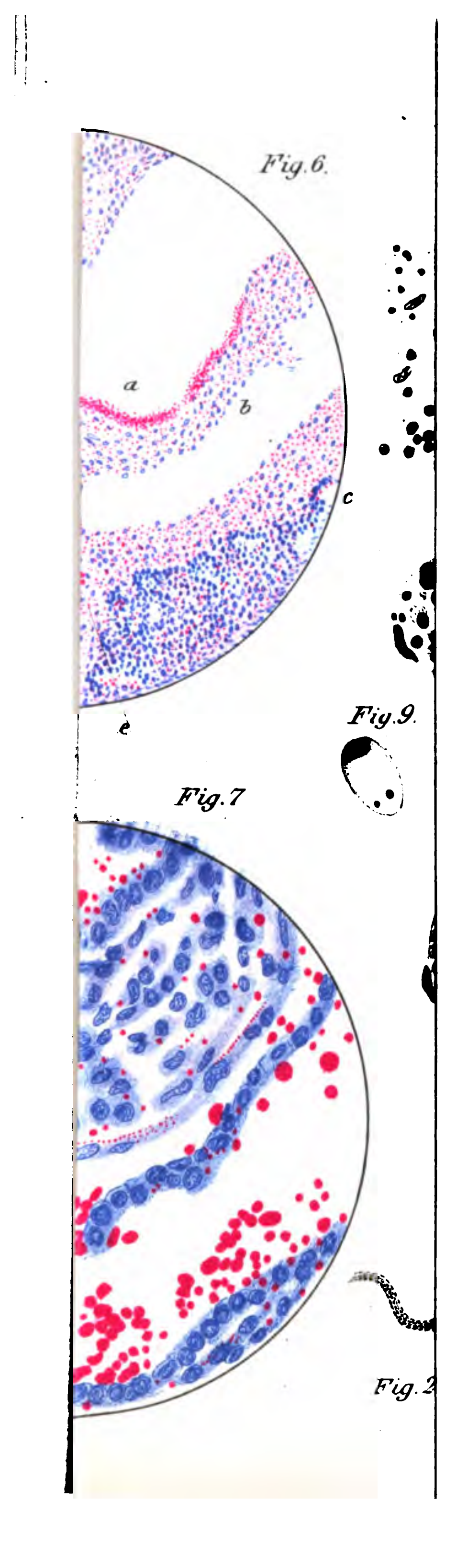


A





L. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S. 53.


Fig.6.
a
b
c
e
Fig.9.
Fig.7
Fig.2

b.

a.

c.

b.

c.

Fig. 3.

a.

a.

b.

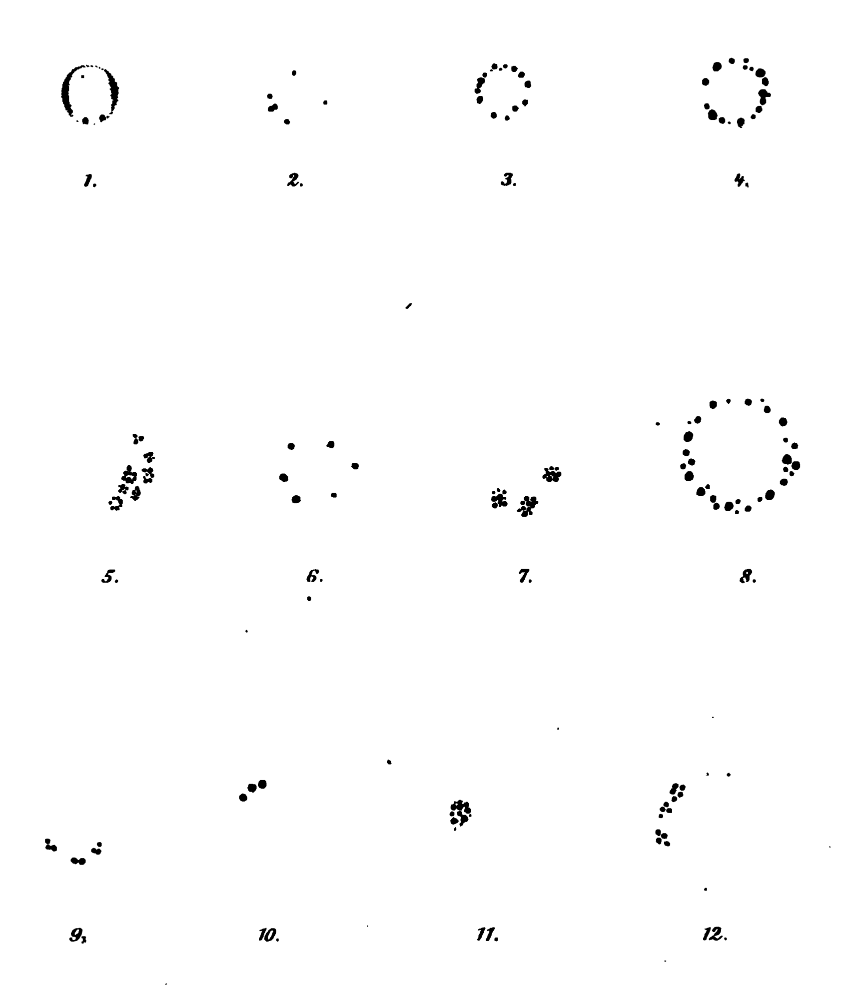
Dr. Lith. Inst. Berlin.

X.

IX.

40.

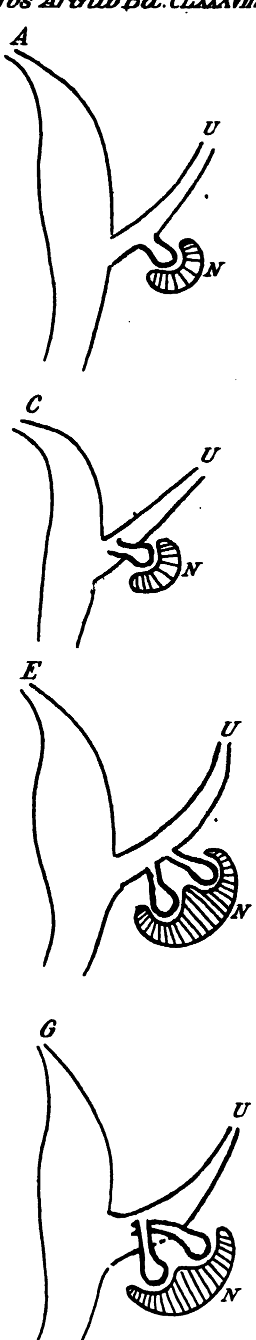
S 53

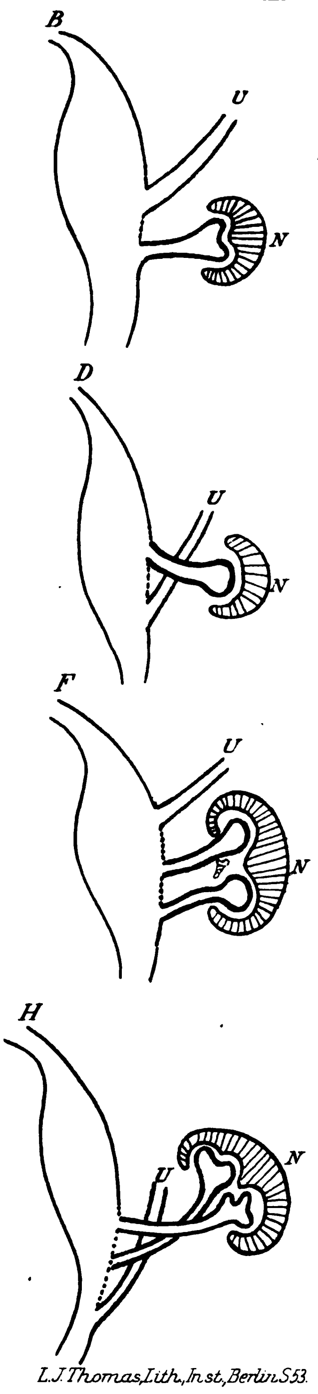


E. Laue, Lith. Inst. Berlin

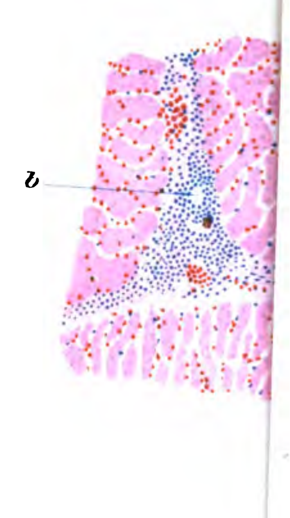


E. Laue, Lith. Inst. Berlin.





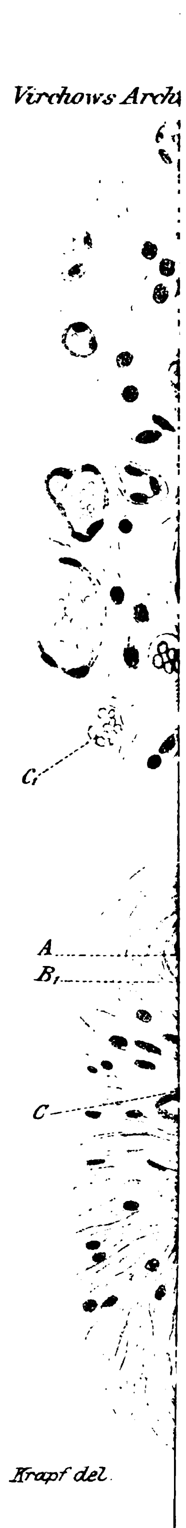
L. J. Thomas, Lith., Inst, Berlin S 53.



d

c

Arnold del.



Virchows Arch
C1
A
B1
C
Krapf del.

